

## Проблема глобального развития антибиотикоустойчивости возбудителей нозокомиальных инфекций

Н.И. Габриэлян<sup>1</sup>, С.О. Шарапченко<sup>1</sup>, О.В. Кисиль<sup>2</sup>, В.Г. Кормилицина<sup>1</sup>, И.В. Драбкина<sup>1</sup>, Т.Б. Сафонова<sup>3</sup>, М.И. Петрухина<sup>3</sup>, Р.Ш. Саятгареев<sup>1</sup>, В.М. Захаревич<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр трансплантологии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе», Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

### Аннотация

Актуальность работы обусловлена проблемой глобального распространения возбудителей тяжелых нозокомиальных инфекций, характеризующихся множественной лекарственной устойчивостью. Нарастание антибиотикорезистентности неизбежно влечет ограниченность вариантов лечения. Особенно остро данная проблема стоит в клиниках трансплантологического профиля, пациенты которых нуждаются в пожизненной иммуносупрессивной терапии, которая, с одной стороны, обеспечивает стабильное функционирование пересаженного органа, но с другой – повышает риск развития тяжелых инфекционных осложнений в послеоперационном периоде. Целью настоящей статьи является анализ данных о характере динамики лекарственной устойчивости к имипенему и меропенему штаммов *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. и *Staphylococcus* spp., выделенных из крови реципиентов донорских органов с 2009 по 2019 г. в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова». Полученные результаты демонстрируют значимое ежегодное снижение доли чувствительных к карбапенемам штаммов *Klebsiella* spp. и *Acinetobacter* spp. Изучение отличительного профиля резистентности патогенов, характерного для каждого конкретного учреждения, может помочь в подборе адекватной антимикробной стратегии и является эффективным прогностическим инструментом в вопросах сдерживания роста множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов.

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, нозокомиальные инфекции, трансплантация органов, карбапенемы, эпидемиологический надзор.

Для цитирования: Габриэлян Н.И., Шарапченко С.О., Кисиль О.В. и др. Проблема глобального развития антибиотикоустойчивости возбудителей нозокомиальных инфекций. *Терапевтический архив*. 2020; 92 (11): 110–116. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000783

## The problem of global development of antibiotic resistant nosocomial pathogens

N.I. Gabrielyan<sup>1</sup>, S.O. Sharapchenko<sup>1</sup>, O.V. Kisil<sup>2</sup>, V.G. Kormilitsina<sup>1</sup>, I.V. Drabkina<sup>1</sup>, T.B. Safonova<sup>3</sup>, M.I. Petrukhina<sup>3</sup>, R.Sh. Saitgareev<sup>1</sup>, V.M. Zakharevich<sup>1,4</sup>

<sup>1</sup>Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

<sup>4</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

The problem of global expansion of multidrug-resistant nosocomial infections pathogens is under special attention at the moment. Antibiotic resistance increasing give us the limited treatment options. This problem is particularly acute for transplant clinics, because of patients need lifelong immunosuppressive therapy. From the one hand this ensures stable allograft functioning, but from the other – increases the risk of severe infectious complications in the postoperative period. The purpose of this article is analysis carbapenem resistance dynamics of *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. and *Staphylococcus* spp. isolated from the blood of recipients of donor organs from 2009 to 2019 in the Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs. A significant annual decrease of carbapenem-sensitive strains of *Klebsiella* spp. and *Acinetobacter* spp. are shown. The study of a distinctive pathogen resistance profile specific to each institution can help one in selecting an adequate antimicrobial strategy and is an effective predictive tool for controlling the growth of multidrug-resistant microorganisms.

**Keywords:** antibiotic resistance, *Klebsiella*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, nosocomial infections, organ transplantation, carbapenems, epidemiological surveillance.

For citation: Gabrielyan N.I., Sharapchenko S.O., Kisil O.V., et al. The problem of global development of antibiotic resistant nosocomial pathogens. *Therapeutic Archive*. 2020; 92 (11): 110–116. DOI: 10.26442/00403660.2020.11.000783

ИСМП – инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи  
КР – карбапенем-резистентный  
МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

ESKAPE – *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp.

### Введение

Распространение мультирезистентных нозокомиальных патогенов, провоцирующих инфекционные осложнения у

пациентов хирургического профиля (в частности у реципиентов солидных органов в посттрансплантационном периоде), вызывает все большую обеспокоенность клиницистов по всему миру. На сегодняшний день вопросы,

касающиеся развития послеоперационных бактериальных инфекций, рассматриваются как часть глобальной проблемы госпитальных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). За последний год в странах Европейского союза зафиксировано 426 277 случаев ИСМП, вызванных устойчивыми к противомикробным препаратам микроорганизмами, смертность от которых составила 33 110 пациентов в год [1]. Среди часто выявляемых бактерий с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) выделяют группу из 6 патогенов, объединенных термином ESKAPE: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp., для которых Всемирная организация здравоохранения призывает разработать новые эффективные антибиотики или новые способы лечения вызываемых ими инфекций [2, 3]. В последние годы особенно остро встала проблема ИСМП, вызванных карбапенем-резистентными (КР) патогенами группы ESKAPE [4–6].

В условиях современных клиник постоянно идущие процессы селекции условно-патогенных микроорганизмов приводят к формированию особо устойчивых госпитальных штаммов, вызывающих развитие тяжелых осложнений в раннем послеоперационном периоде у реципиентов солидных органов [7, 8]. Сложность эпидемического процесса обусловлена тем, что его биологическая основа определяется взаимодействием популяций эндо- и экзогенных микроорганизмов с макроорганизмом – организмом прооперированного пациента, причем взаимодействие это, начиная с уровня структурных элементов, динамическое, постоянно меняющееся. Бактерии выступают в качестве важнейшего сегмента экосистемы стационара, тогда как пациент оказывается новой искусственно созданной нишей для микроорганизмов в относительно изолированном пространстве [9]. Загрязнение любых предметов и поверхностей, окружающих пациентов, диагностической и лечебной аппаратуры госпитальными штаммами таких возбудителей, как, например, *A. baumannii*, может явиться причиной некурабельных послеоперационных осложнений [10]. Так, реципи-

ентами патогенных штаммов становятся прооперированные пациенты, иммунная система которых не в состоянии справиться с бактериальной контаминацией и прервать процесс перехода местного инфицирования в развитие локальной или генерализованной инфекции. Особенно остро проблема стоит в стационарах трансплантологического профиля, где реципиенты солидных органов вынуждены адаптироваться к сложной многокомпонентной терапии, основу которой составляют антибиотики широкого спектра действия и иммуносупрессивные препараты, прием которых показан на протяжении всей оставшейся жизни реципиента.

К факторам риска возникновения ИСМП в стационаре относятся хирургические вмешательства, возраст и соматическое состояние пациента – наличие хронических заболеваний, таких как сахарный диабет, заболевания органов дыхания и мочевыводящей системы и другие виды патологий. Для пациентов стационаров трансплантологического профиля к перечисленным факторам следует добавить особенности: выполненного оперативного вмешательства, антимикробной, гормональной и иммуносупрессивной терапии [11]. Поскольку реализация механизмов передачи возбудителей напрямую зависит от уровня инфекционного контроля, санитарно-гигиенического состояния среды и качества дезинфекционно-стерилизационных мероприятий в клинике, не вызывает сомнения, что культура эпидемиологического надзора чрезвычайно важна применительно к реципиентам донорских органов [12–14].

В настоящей работе нами ретроспективно проанализированы данные бактериальной инфицированности кровотока штаммами *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus* spp. у пациентов, перенесших трансплантацию органов (сердца, легких, почки, печени, сердечно-легочного комплекса) в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова», в период с 2009 по 2019 г. включительно. Всего обследованы 4665 пациентов в соответствии со стандартной методикой бактериологических исследований [11, 15]. Показано, что к 2019 г. для реципиентов донорских органов инфицированность крови как грамотрицательными, так и грамположительными возбудителями приобретает более тяжелый характер, отражаемый в виде динамики роста летальности (с 39,7 до 52,1% и с 13,6 до 22,2% соответственно; **табл. 1**). В среднем с 2015 по 2018 г. общая доля реципиентов, инфицированных *A. baumannii* и *K. pneumoniae* в ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова», относительно невысока (3,5 и 3,6% соответственно; **табл. 2**). Тем не менее динамика уровня летальности в послеоперационном периоде среди пациентов с высеваемостью из крови штаммов *A. baumannii* и *K. pneumoniae* демонстрирует высокие показатели и носит волнообразный характер (**рис. 1**).

Из **рис. 1** видно, что смертность среди инфицированных *A. baumannii* возросла с 38,9% в 2015 г. до 44,0% в 2018 г., а *K. pneumoniae* – с 40,6% в 2015 г. до 54,5% в 2018 г., что определяет факт подобной контаминации как фактор риска тяжелого течения посттрансплантационного периода. При сопоставлении данных **табл. 2** и **рис. 1** на себя обращает внимание тот факт, что к 2018 г. по сравнению с 2014 г., несмотря на невысокие показатели общей заболеваемости (а для *A. baumannii* и двукратное сокращение), за тот же

#### Сведения об авторах:

*Шарапченко Софья Олеговна* – лаборант-исследователь отд. регуляторных механизмов в трансплантологии ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова». ORCID: 0000-0001-9295-9136

*Кисиль Ольга Валерьевна* – к.м.н., ученый секретарь ФГБНУ «НИИНА им. Г.Ф. Гаузе». ORCID: 0000-0003-4799-1318

*Кормилицина Виктория Георгиевна* – лаборант-исследователь лаб. бактериологии отд. эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова». ORCID: 0000-0002-6475-3904

*Драбкина Ирина Васильевна* – врач-бактериолог лаб. бактериологии отд. эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова». ORCID: 0000-0002-9528-3490

*Сафонова Татьяна Борисовна* – канд. мед. наук, доц. каф. микробиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-7447-372X

*Петрухина Марина Ивановна* – канд. мед. наук, доц. каф. эпидемиологии. ORCID: 0000-0002-4821-2016

*Саитгареев Ринат Шакирьянович* – д.м.н., проф., зав. кардиохирургическим отд-нием №1 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова». ORCID: 0000-0001-9754-4765

*Захаревич Вячеслав Мефодьевич* – д.м.н., проф., зав. кардиохирургическим отд-нием №3 ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова», проф. каф. трансплантологии и искусственных органов ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-1090-6901

#### Контактная информация:

*Габриэлян Нина Индаровна* – д.м.н., зав. отд. эндотоксикозов и гнойно-септических осложнений ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова». Тел.: +7(903)509-57-04; e-mail: labgso@mail.ru; ORCID: 0000-0003-1941-8311

**Таблица 1.** Сравнительный анализ уровня летальности, ассоциированной с бактериальной инфекцией крови, вызванной грамотрицательными и грамположительными возбудителями у реципиентов солидных органов

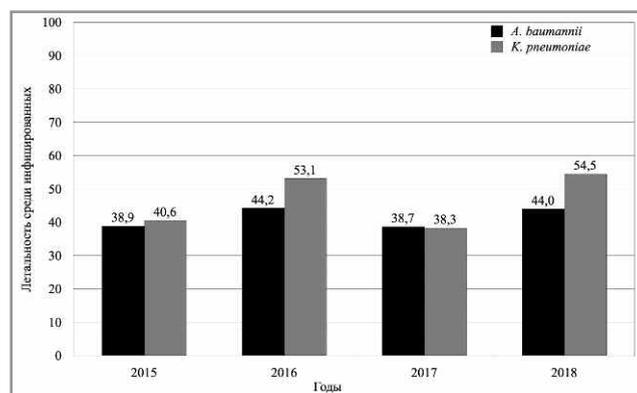
Год	Уровень летальности при инфекции кровотока, %		Достоверность различий, <i>p</i>
	грамотрицательные возбудители	грамположительные возбудители	
2014	39,7	13,6	<0,001
2015	38,1	9,0	<0,001
2016	48,1	11,6	<0,001
2017	31,0	15,6	<0,001
2018	50,6	23,1	<0,001
2019	52,1	22,4	<0,001

**Таблица 2.** Динамика заболеваемости *A. baumannii* и *K. pneumoniae* среди прооперированных пациентов

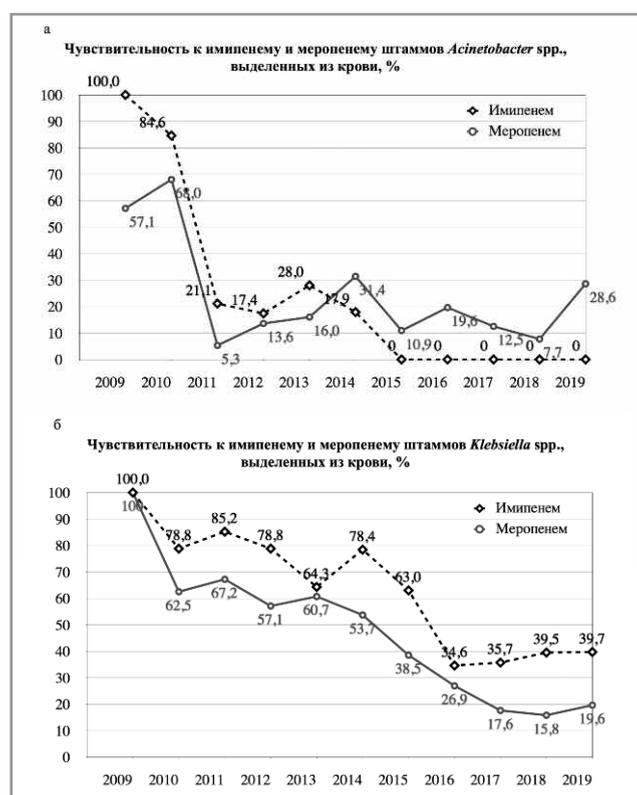
Год	Число обследованных реципиентов	Доля инфицированных, %	
		<i>A. baumannii</i>	<i>K. pneumoniae</i>
2015	1199	4,5	2,7
2016	1135	4,6	2,8
2017	1101	2,8	5,4
2018	1230	2,0	3,5
<b>В среднем 2015–2018</b>		<b>3,5</b>	<b>3,6</b>

период времени уровень летальности, ассоциированной с выделением из крови указанных патогенов, по-прежнему остается высоким (около 41,5% для *A. baumannii* и *K. pneumoniae*).

По данным российского многоцентрового эпидемиологического исследования «Марафон» *A. baumannii* (16,8%) стал 3-м по частоте встречаемости видом после *K. pneumoniae* (47,2%) и *P. aeruginosa* (17,4%) [16]. Устойчивость нозокомиальных изолятов *A. baumannii* к имипенему и меропенему в 2015–2016 гг. возросла по сравнению с 2013–2014 гг. Чувствительными к имипенему и меропенему в 2015–2016 гг. в России являлись 22,5 и 22,8% изолятов *A. baumannii* [16]. Проведенный нами анализ в группах реципиентов с бактериальной инфекцией крови, вызванной *Klebsiella* spp., *Acinetobacter* spp., *Pseudomonas* spp. и *Staphylococcus* spp., также демонстрирует ежегодное снижение чувствительности *Acinetobacter* spp. к имипенему и меропенему (рис. 2, а). В нашем случае эти показатели существенно ниже (на рис. 2, а представлены данные изменения чувствительности *Acinetobacter* spp., выделенных из крови пациентов стационара, к имипенему и меропенему в период с 2009 по 2019 г. включительно). Установлено, что до 2014 г. чувствительность *Acinetobacter* spp. к имипенему выше, чем к меропенему. С 2015 г. до настоящего времени нами не идентифицировано ни одного восприимчивого к имипенему штамма, тогда как чувствительность к меропенему сохраняется на уровне не ниже 7,7%, а в 2019 г. доля восприимчивых к нему штаммов *Acinetobacter* spp. возросла до 28,6%. Эта разница может быть объяснена тем, что в исследованиях «Марафон» в расчет принимались все группы



**Рис. 1.** Уровень летальности с 2015 по 2018 г. среди реципиентов солидных органов с бактериальной инфекцией крови, вызванной *A. baumannii* и *K. pneumoniae* (%).



**Рис. 2.** Диаграмма чувствительности к имипенему и меропенему штаммов *Acinetobacter* spp. (а) и *Klebsiella* spp. (б), выделенных из крови пациентов с 2009 по 2019 г.

инфицированных, в нашем же случае речь идет о реципиентах солидных органов.

Все большую активность и меньшую чувствительность к группе карбапенемов проявляет *Klebsiella* spp. [17, 18]. Сообщается о геномной характеристике штамма *K. pneumoniae*, невосприимчивого к 26 протестированным антибиотикам [19]. Нами фиксируется четкая динамика ежегодного снижения чувствительности *Klebsiella* spp. к имипенему и меропенему: за 7 лет, с 2009 по 2016 г., устойчивость штаммов *Klebsiella* spp. возросла примерно на 70% (рис. 2, б). Начиная с 2016–2017 гг. резистентность *Klebsiella* spp. выходит на плато, которое сохраняется на уровне 37% для имипенема и на уровне 18% для меропенема до 2019 г. Ана-

логичные результаты получены в работах Н.С. Козловой и соавт. в многопрофильном стационаре Санкт-Петербурга: в 2011–2012 гг. 98% энтеробактерий проявляли чувствительность к меропенему и 99,7% – к имипенему; в 2015 г. только 1/2 культур *Klebsiella* spp. (57,2%) оказались чувствительны к меропенему и 62,9% – к имипенему [20].

По состоянию на 2015 г., *P. aeruginosa* являлась 2-м по частоте нозокомиальным патогеном на территории РФ [16]. Однако за последние 10 лет отмечается плавное снижение доли встречаемости синегнойной палочки в структуре нозокомиальных инфекций, в основном за счет относительного роста роли *Acinetobacter* spp. а затем представителей энтеробактерий [21]. Аналогично постепенно снижается роль *S. aureus* в этиологии нозокомиальных инфекций в РФ: в структуре ИСМП в 2015–2016 гг. доля *S. aureus* составила 8,8% [16]. Наши результаты также показывают сокращение высеваемости устойчивых штаммов *Pseudomonas* spp. и *Staphylococcus* spp. из крови пациентов трансплантологического профиля после 2016 г. На рис. 3, а, б соответственно представлены данные изменения чувствительности к антибиотикам *Pseudomonas* spp. и *Staphylococcus* spp., выделенных из крови пациентов стационара в период с 2009 по 2019 г. включительно. Снижение чувствительности к меропенему и имипенему для *Staphylococcus* spp., наблюдавшееся до 2012 г., сменяется небольшим ростом в 2013 г., после чего переходит на плато, которое сохраняется до настоящего момента. Волнообразная динамика устойчивости штаммов *Pseudomonas* spp. к антибиотикам (рис. 3, б) не позволяет сделать однозначных выводов. Однако следует отметить периоды резкого снижения чувствительности к тиенаму и меропенему в 2012 г. и 2015–2016 гг. При наблюдении подобной картины возникает закономерный вопрос: не стоит ли ожидать значимого роста антибиотикорезистентности *Pseudomonas* spp. и в ближайшие годы? В данном случае наглядна прогностическая роль мониторинга ежегодной чувствительности больничных патогенов для планирования антимикробных мер и тактики сдерживания.

Штаммы мультрезистентных бактерий становятся все более серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. В настоящий момент совершенно очевидно, что и грамотрицательные, и грамположительные бактерии способны успешно решать эволюционную задачу борьбы с антимикробной терапией. Среди основных факторов данных процессов можно выделить:

- 1) изменение проницаемости внешней мембраны для антибиотиков;
- 2) активное выведение препарата из клетки, опосредованное эффлюксными системами;
- 3) необратимое внутриклеточное расщепление лекарственного средства, опосредованное периплазматическими и цитоплазматическими ферментами;
- 4) горизонтальный генетический обмен детерминантами устойчивости;
- 5) формирование биопленки.

Высокая резистентность к карбапенемам у патогенов ESCAPE – результат взаимодействия всех перечисленных механизмов [22–25]. Наибольшее клиническое и эпидемиологическое значение имеет выработка указанными патогенами ферментов, гидролизующих β-лактамно кольцо β-лактамовых антибиотиков расширенного спектра и карбапенемаз. β-Лактамовые антибиотики расширенного спектра давно являются компонентом схемы лечения серьезных внутрибольничных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями [26]. К β-лактамовым антибиотикам относятся такие широко назначаемые лекарства, как пени-

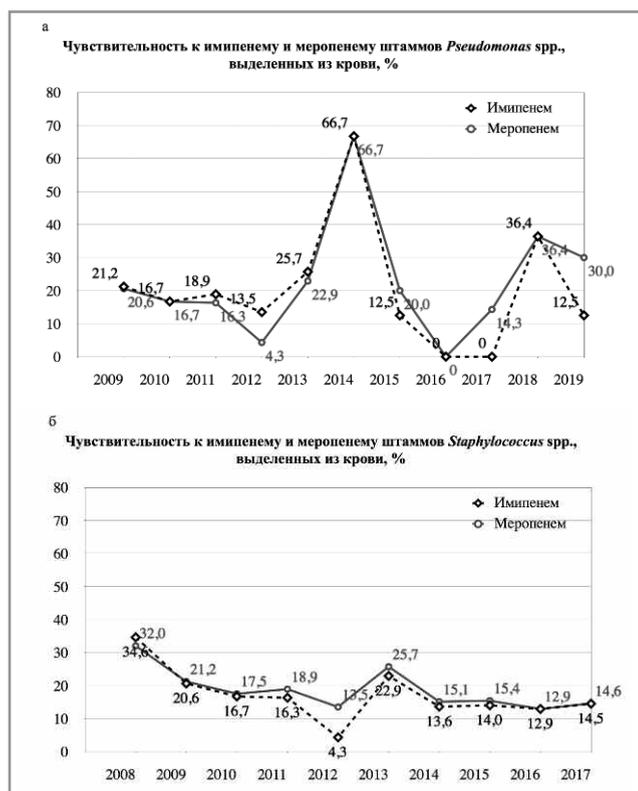


Рис. 3. Диаграмма чувствительности к имипенему и меропенему штаммов *Pseudomonas* spp. (а) и *Staphylococcus* spp. (б), выделенных из крови пациентов с 2009 по 2019 г.

циллины (амоксциллин), пероральные цефалоспорины (цефподоксим и цефутоксим аксетил), парентеральные цефалоспорины (цефепим и цефтриаксон), а также карбапенемы (эртапенем, имипенем и меропенем). Гены β-лактамаз обычно локализованы на плазмиде и переносятся между бактериальными клетками при внутривидовой, межвидовой и межродовой передаче [27]. Исследования, проведенные в последние три десятилетия, показали, что бактерии в большинстве случаев живут в режиме роста биопленки. Антибиотики могут уменьшать количество бактерий в биопленках, но из-за низкой диффузии лекарственных препаратов в биопленку, наличия персистирующих клеток, медленных темпов роста и низкого метаболизма клеток, которые существуют глубоко в биопленке, не могут уничтожить их полностью. Кроме того, в биопленке за счет близости расположения клеток увеличивается риск горизонтальной передачи генов устойчивости [10, 28]. Показано, что представители ESCAPE способны прикрепляться к тканям и формировать биопленку в зонах хирургического вмешательства, что особенно критично в случае органной трансплантологии и применения медицинских имплантатов [29]. Основное клиническое последствие толерантности биопленок к антибиотикам заключается в том, что высокая концентрация антибиотиков, необходимых для лечения инфекций биопленок (для некоторых антибиотиков в 1000 раз выше, чем для планктонных клеток), не может быть достигнута *in vivo* системным введением без токсичности [30, 31].

Распространение полирезистентных штаммов микроорганизмов приняло в последние 5 лет характер эпидемии. В большинстве стран устойчивость возбудителей к антимикробным препаратам неизменно растет, о чем свидетель-

ствуют данные, полученные в отделении интенсивной терапии и отделениях хирургии по всему миру [32–35]. В работе S. Liu и соавт. китайские исследователи охарактеризовали патогенные микроорганизмы, выделяемые из кровотока. Наиболее распространенными среди них в 2015 г. оказались *K. pneumoniae* (16,3%), *A. baumannii* (10,5%), *S. aureus* (5,9%), *P. aeruginosa* (5,7%). Причем показатели резистентности *A. baumannii* и *P. aeruginosa* к противомикробным препаратам в течение последних 10 лет в больнице возросли [35]. Приведенные данные, равно как и наши результаты (см. рис. 1, 2, а), отражают активное увеличение числа МЛУ изолятов *A. baumannii*. Полученная нами диаграмма чувствительности к имипенему и меропенему штаммов *Pseudomonas* spp. имеет волнообразный характер. Аналогичная нестабильная чувствительность к антибиотикам в последнее десятилетие для *P. aeruginosa* приведена и в работе S. Liu и соавт. [35]. Так, полученные нами результаты отражают эпидемиологическую обстановку в трансплантологической клинике и соответствуют показателям мировых центров, что подчеркивает остроту проблемы глобального распространения лекарственно-устойчивых возбудителей ИСМП.

Больничная среда является предпочтительной средой, в которой изоляты ESCAPE могут сохраняться и развиваться. Проанализированы изоляты *A. baumannii*, полученные от пациентов в больницах Нью-Йорка, США, с дикими внебольничными изолятами, полученными от отдельных лиц [36]. Установлено, что дикие штаммы не обладали МЛУ, тогда 58,3% больничных изолятов тождественны или близко родственны, т.е. больницы представляют собой резервуары для клональной передачи. Следовательно, первостепенным полем борьбы с повышенной устойчивостью к антибиотикам должна выступать именно больничная среда. Одним из этапов борьбы с повышенной устойчивостью патогенов к антибиотикам должно стать более пристальное внимание к реализации известных мер по профилактике инфекции в больнице. Помимо медицинских факторов, таких как активность применения антибиотиков, соблюдение гигиены, количественного соотношения между медработниками и пациентами в отделениях интенсивной терапии, существуют факторы, относящиеся к руководящим структурам. Расположение в стационаре лабораторного подразделения, занимающегося микробиологической диагностикой, на порядок улучшает диагностические возможности больницы, а также облегчает проведение профилактического скрининга как обязательного условия успешного инфекционного контроля клиники. Именно такой подход к проблеме эффективности эпидемиологического надзора характерен для российской системы здравоохранения, в частности ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова».

Проблемами антибиотикорезистентности во многих странах занимаются на государственном уровне. В России этой проблемой целенаправленно занимается ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, на базе которого функционирует научно-методический центр по мониторингу антибиотикорезистентности [37]. В 2016 г. разработана российская онлайн-платформа AMRmap (<http://map.antibiotic.ru>), которая позволяет проводить системную оценку данных по устойчивости к антимикробным препаратам различных микроорганизмов. Разработана программа сотрудничества стран Европы по борьбе с КР энтеробактериями, в соответствии с которой каждому конкретному учреждению рекомендовано сосредоточиться на идентификации и контроле собственных наиболее эндемичных возбудителей [1]. Внедрение усиленного мониторинга в подразделениях больницы способствует снижению уровня колонизации КР бактериями [38–40]. Обобщая полученные нами результаты, необходимо подчеркнуть, что мониторинг уровня резистентности основных патогенных микроорганизмов является необходимым условием рациональной антибактериальной терапии в трансплантологической клинике.

## Заключение

В настоящее время одна из основных проблем хирургии – риски послеоперационных инфекционных осложнений, которые оказывают существенное влияние на уровень госпитальной летальности, стоит как никогда остро. Полученные в настоящей работе данные позволяют охарактеризовать *Klebsiella* spp. и *Acinetobacter* spp. (входящие в шестерку самых проблемных с точки зрения антибиотикорезистентности микроорганизмов ESCAPE) в качестве актуальных внутрибольничных КР патогенов с нарастающей активностью к распространению. Таким образом, внутрибольничная среда является значимым фактором передачи нозокомиальных условно-патогенных и патогенных микроорганизмов, представляющих высокий риск для реципиентов солидных органов, нуждающихся в иммуносупрессии. В связи с этим выбор эмпирической терапии крайне затруднителен и требует проведения регулярного локального мониторинга чувствительности в каждом отделении клиники. Использование антимикробных препаратов, исходя из местного профиля устойчивости к антибиотикам в сочетании со строгой практикой инфекционного контроля, способно сократить медикаментозную нагрузку на организм пациентов на фоне сложного процесса реабилитации.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Friedrich AW. Control of hospital acquired infections and antimicrobial resistance in Europe: the way to go. *Wien Med Wochenschr.* 2019;169(Suppl. 1):25-30. doi: 10.1007/s10354-018-0676-5
- Boucher HW, Talbot GH, Bradley JS, et al. Bad bugs, no drugs: no ESCAPE! An update from the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis.* 2009;48(1):1-12. doi: 10.1086/595011
- 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. *Lancet Infect.* 2018;18(3):318-27. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30753-3
- Russo A, Giuliano S, Ceccarelli G, et al. Comparison of septic shock due to multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* or *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae* in intensive care unit patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018;62(6):e02562-17. doi: 10.1128/AAC.02562-17
- Rafat C, Messika J, Barnaud G, et al. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae*, a 5-year study in a French ICU. *J Med Microbiol.* 2018;67(8):1083-9. doi: 10.1099/jmm.0.000788
- Huang H, Chen B, Liu G, et al. A multi-center study on the risk factors of infection caused by multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*. *BMC Infect Dis.* 2018;18(1):11. doi: 10.1186/s12879-017-2932-5
- Lee JS, Lee SH, Kim KS, et al. Bacterial infection monitoring in the early period after liver transplantation. *Ann Surg Treat Res.* 2018;94(3):154-8. doi: 10.4174/astr.2018.94.3.154

8. Biderman P, Bugaevsky Y, Ben-Zvi H, et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections in lung transplant patients in the cardiothoracic intensive care unit. *Clin Transplant*. 2015;29(9):756-62. doi: 10.1111/ctr.12575
9. Руднов В.А., Колотова Г.Б., Багин В.А. и др. Роль управления антимикробной терапией в службе реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(2):132-40 [Rudnov VA, Kolotova GB, Bagin VA, et al. The role of antimicrobial therapy management in the resuscitation and intensive care service of a multidisciplinary Hospital. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2018;20(2):132-40 (In Russ.)]. [https://elibrary.ru/download/elibrary\\_35411377\\_39194466.pdf](https://elibrary.ru/download/elibrary_35411377_39194466.pdf)
10. Petrosillo N, Drapeau CM, Di Bella S. Emerging infectious disease. In: Elsevier. *Academic Press*. 2014;20:255-72. doi: 10.1016/B978-0-12-416975-3.00020-0
11. Габриэлян Н.И., Арефьева Л.И., Столярова Л.Г. Организация и проведение эпидемиологического и микробиологического мониторинга в кардиохирургической клинике. Учебное пособие. М.: Российская медицинская академия последипломного образования, 2013 [Gabrielyan NI, Arefeva LI, Stolyarova LG. Organization and implementation of epidemiological and microbiological monitoring in a cardiac surgery clinic. Tutorial. Moscow: Rossijskaja medicinskaja akademiya posle-diplomnogo obrazovaniya, 2013 (In Russ.)].
12. Freire MP, Villela Soares Oshiro IC, Bonazzi PR, et al. Surveillance culture for multidrug-resistant gram-negative bacteria: performance in liver transplant recipients. *Infect Control*. 2017;45(3):e40-e44. doi: 10.1016/j.ajic.2016.12.010
13. Bertuzzo VR, Giannella M, Cucchetti A, et al. Impact of preoperative infection on outcome after liver transplantation. *Br J Surg*. 2017;104(2):e172-e181. doi: 10.1002/bjs.10449
14. Karampatakis T, Tsergouli K, Iosifidis E, et al. Impact of active surveillance and infection control measures on carbapenem-resistant gram-negative bacterial colonization and infections in intensive care. *J Hosp Infect*. 2018;99(4):396-404. doi: 10.1016/j.jhin.2018.05.010
15. Габриэлян Н.И., Шарапченко С.О., Драбкина И.В. и др. Грамотрицательные госпитальные патогены в риске развития тяжелых бактериальных инфекций. *Мед. алфавит*. 2019;1(15):31-5 [Gabrielyan NI, Sharapchenko SO, Drabkina IV, et al. Gram-negative hospital-acquired pathogens at risk of developing severe bacterial infections. *Med. alfavit*. 2019;1(15):31-5 (In Russ.)]. doi: 10.33667/2078-5631-2019-1-15(390)-31-35
16. Белобородов Б.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. *Вестн. анестезиологии и реаниматологии*. 2020;16(1):52-83 [Beloborodov BV, Gusarov VG, Dehnic AV, et al. Diagnostics and antimicrobial therapy of infections caused by multidrug-resistant microorganisms. *Vestn. anesteziologii i reanimatologii*. 2020;16(1):52-83 (In Russ.)]. doi: 10.21292/2078-5658-2020-16-1-52-83
17. Machuca I, Gutiérrez-Gutiérrez V, Gracia-Ahufinger I, et al. Associated with bacteremia due to colistin-resistant *Klebsiella pneumoniae* with high-level meropenem resistance: importance of combination therapy without colistin and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017;61(8):e00406-17. doi: 10.1128/AAC.00406-17
18. Dong N, Yang X, Zhang R, et al. Tracking microevolution events among ST11 carbapenemase-producing hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* outbreak strains. *Emerg Microbes Infect*. 2018;7(1):146. doi: 10.1038/s41426-018-0146-6
19. De Man TJB, Lutgring JD, Lonsway DR, et al. Genomic analysis of a pan-resistant isolate of *Klebsiella pneumoniae*, United States 2016. *MBio*. 2018;9(2):e00440-18. doi: 10.1128/mBio.00440-18
20. Козлова Н.С., Баранцевич Н.Е., Баранцевич Е.П. Чувствительность к антибиотикам штаммов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в многопрофильном стационаре. *Инфекция и иммунитет*. 2018;8(1):79-84 [Kozlova NS, Barancevich NE, Barancevich EP. Antibiotic susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* strains isolated in a general hospital. *Infekcija i immunitet*. 2018;8(1):79-84 (In Russ.)]. doi: 10.15789/2220-7619-2018-1-79-84
21. Склеенова Е.Ю., Азизов И.С., Шек Е.А. и др. *Pseudomonas aeruginosa* в РФ: история одного из наиболее успешных нозокомиальных патогенов. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2018;20(3):164-71 [Skleenova EYu, Azizov IS, Shek EA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in the Russian Federation: the history of one of the most successful nosocomial pathogens. *Klin. mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2018;20(3):164-71 (In Russ.)]. doi: 10.36488/cmasc.2018.3.164-171
22. Tommasi R, Brown DG, Walkup GK, et al. ESKAPEing the labyrinth of antibacterial discovery. *Nature Rev Drug Dis*. 2015;14:529-42. doi: 10.1038/nrd4572
23. Eren, E. Vijayaraghavan J, Liu J, et al. Substrate specificity within a family of outer membrane carboxylate channels. *PLoS Biol*. 2012;10:e1001242. doi: 10.1371/journal.pbio.1001242
24. Poirel L, Nordmann P. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect*. 2006;12(9):826-36. doi: 10.1111/j.1469-0691.2006.01456.x
25. Amaral L, Martins A, Spengler G, Molnar J. Efflux pumps of Gram-negative bacteria: what they do, how they do it, with what and how to deal with them. *Front Pharmacol*. 2014;4:168. doi: 10.3389/fphar.2013.00168
26. Bush K. Bench-to-bedside review: The role of  $\beta$ -lactamases in antibiotic-resistant Gram-negative infections. *Critical Care*. 2010;14:224. doi: 10.1186/cc8892
27. Partridge SR, Kwong SM, Firth N, Jensen SO. Genetic Elements Associated with Antimicrobial Resistanc. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4):e00088-17. doi: 10.1128/CMR.00088-17
28. Ciofu O, Tolker-Nielsen T. Tolerance and resistance of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms to antimicrobial agents – how *P. aeruginosa* can escape antibiotics. *Front Microbiol*. 2019;10:913. doi: 10.3389/fmicb.2019.00913
29. Lin Q, Deslouches B, Montelaro RC, Di YP. Prevention of ESKAPE pathogen biofilm formation by antimicrobial peptides WLB2 and LL37. *Int J Antimicrob Agents*. 2018;52:667-72. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.04.019
30. Macia MD, Rojo-Molinero E, Oliver A. Antimicrobial susceptibility testing in biofilm-growing bacteria. *Clin Microbiol Infect*. 2014;20:981-90. doi: 10.1111/1469-0691.12651
31. Bjarnsholt T. The role of bacterial biofilms in chronic infections. *APMIS*. 2013;136:1-51. doi: 10.1111 / apm.12099
32. El-Saed A, Balkhy HH, Alshamrani MM, et al. High contribution and impact of resistant gram negative pathogens causing surgical site infections at a multi-hospital healthcare system in Saudi Arabia, 2007-2016. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):275. doi: 10.1186/s12879-020-4939-6
33. Peneş NO, Muntean AA, Moisoiu A, et al. An overview of resistance profiles ESKAPE pathogens from 2010-2015 in a tertiary respiratory center in Romania. *Morphol Embryol*. 2017;58(3):909-22. <https://rjme.ro/RJME/resources/files/580317909922.pdf>
34. Земко В.Ю., Окулич В.К., Дзядзько А.М. Мониторинг антибиотикорезистентности микроорганизмов в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара. *Трансплантология*. 2018;10(4):284-97 [Zemko VYu, Okulich VK, Dzjadz'ko AM. Monitoring of antibiotic resistance of microorganisms in the intensive care unit of a multidisciplinary hospital. *Transplantologija*. 2018;10(4):284-97 (In Russ.)]. doi: 10.23873/2074-0506-2018-10-4284-297
35. Liu S, Wang M, Zheng L, Guan W. Antimicrobial resistance profiles of nosocomial pathogens in regional China: a brief report from two tertiary hospitals in China. *Sci Monit*. 2018;24:8602-7. doi: 10.12659/MSM.911229
36. Zeana C, Larson E, Sahni J, et al. The epidemiology of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*: does the community represent a reservoir? *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003;24:275-9. doi: 10.1086/502209
37. Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Практическое применение AMRmap: элементы подхода «от общего к частному» на примере *Klebsiella pneumoniae*. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019;21(2):181-6 [Vinogradova AG, Kuz'menkov

- AJu. Practical application of AMRmap: elements of a general-to-specific approach using the example of *Klebsiella pneumoniae*. *Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija*. 2019;21(2):181-6 (In Russ.]. doi: 10.36488/cmasc.2019.2.181-186
38. Lanini S, Costa AN, Puro V, et al. Incidence of carbapenem-resistant gram negatives in Italian transplant recipients: a nationwide surveillance study. *PLoS One*. 2015;10(4):e0123706. doi: 10.1371/journal.pone.0123706
39. Geladari A, Karampatakis T, Antachopoulos C, et al. Epidemiological surveillance of multidrug-resistant gram-negative bacteria in a solid organ transplantation department. *Transpl Infect Dis*. 2017;19(3):e12686. doi: 10.1111/tid.12686
40. K peli E, Ulubay G, Akkurt ES, et al. Long-term pulmonary infections in heart transplant recipients. *Exp Clin Transplant*. 2015;13(Suppl. 1):356-60. doi: 10.6002/ect.mesot2014.p205

Поступила: 08.06.2020