

Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей нозокомиальной пневмонии у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии

Первухин С.А., Стаценко И.А., Иванова Е.Ю., Пальмаш А.В., Витковская И.В., Жидкова О.В.

ФГБУ «Новосибирский НИИ травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Контактный адрес:
Сергей Александрович Первухин
Эл. почта: spervuhin@mail.ru

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, грамотрицательные микроорганизмы, антибиотикорезистентность, карбапенемазы.

С целью изучения динамики этиологической структуры и устойчивости грамотрицательных возбудителей нозокомиальной пневмонии (НП) к антимикробным препаратам проведен анализ 1410 штаммов микроорганизмов, выделенных из мокроты у 75 больных с НП, находившихся на лечении в ОРИТ в 2012 и 2017 гг. Наиболее распространенными возбудителями НП во все анализируемые периоды были аэробные грамотрицательные микроорганизмы, такие как *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*. В 2017 г. было отмечено увеличение доли *K. pneumoniae* в 2,8 раза. Изучение динамики устойчивости показало рост резистентности грамотрицательных возбудителей к основным классам антибактериальных препаратов. Доля устойчивых к меропенему штаммов *P. aeruginosa* увеличилась по сравнению с 2012 г. на 20,3%, *A. baumannii* – на 29,8%, *K. pneumoniae* – на 74,3%. Особое внимание обращает на себя факт появления штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, устойчивых ко всем классам анализируемых препаратов. Исследование 38 образцов мокроты методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) позволило выявить продукцию карбапенемазы типа VIM, NDM, OXA-48 в 20 (52,6%) образцах.

Antimicrobial resistance of Gram-negative pathogens of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients

Pervukhin S.A., Statzenko I.A., Ivanova E.Yu., Palmash A.V., Vitkovskaya I.V., Zhidkova O.V.

Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics named after Ya.L. Tzivyann, Novosibirsk, Russia

Contacts:
Sergey A. Pervukhin
E-mail: spervuhin@mail.ru

Key words: nosocomial pneumonia, Gram-negative microorganisms, antimicrobial resistance, carbapenemases.

In order to study etiology and antimicrobial resistance rates in Gram-negative pathogens of nosocomial pneumonia, a total of 1410 isolates obtained from sputum in 75 ICU patients with nosocomial pneumonia in 2012 and 2017 was tested. The most common pathogens of nosocomial pneumonia in the both periods were aerobic Gram-negative microorganisms, such as *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*. There was a 2.8-fold increase in the proportion of *K. pneumoniae* in 2017. The study shows an increase in resistance rates among Gram-negative pathogens to the main antimicrobial classes. Compared to 2012, the proportion of meropenem-resistant *P. aeruginosa*, *A. baumannii* and *K. pneumoniae* isolates was increased by 20.3%, 29.8%, and 74.3%, respectively. Particular attention is drawn to the appearance of *P. aeruginosa* and *A. baumannii* isolates resistant to all classes of the tested antibiotics. Of 38 sputum samples tested by polymerase chain reaction (PCR) using the GeneXpert analyzer, 20 (52.6%) samples were positive for carbapenemases VIM, NDM, OXA-48.

Введение

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, являются одной из ведущих причин многих нежелательных последствий, в том числе удлинения сроков лечения пациентов, повышения расходов, а также длительной нетрудоспособности и смерти [1, 2]. Инфекции нижних дыхательных путей остаются наиболее распространенными формами нозокомиальной инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). По данным исследований РИОРИТ и ЕРИС-II, частота локализации очага инфекции в нижних дыхательных путях достигает от 44,9% до 70,8% [3, 4]. Результаты друго-

го зарубежного исследования показали, что первичный очаг инфекции, как источник сепсиса, был локализован в легких в 68% [5]. Этиологическими агентами нозокомиальной пневмонии (НП) могут выступать различные возбудители, но наиболее часто ее вызывают аэробные грамотрицательные микроорганизмы, такие как *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp., *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. mirabilis*. Отличительной особенностью нозокомиальной инфекции является высокая частота встречаемости полирезистентных штаммов микроорганизмов [1, 6, 7]. Данные современных исследований антибиотикорези-

стентности показывают постоянный рост устойчивости не только к антимикробным препаратам (АМП) первого ряда, но и к препаратам резерва [8]. Распространение у грамотрицательных бактерий резистентности к карбапенемам, в том числе опосредованной продукцией карбапенемаз, является в настоящее время серьезной проблемой и определяет необходимость раннего выявления микроорганизмов и факторов устойчивости для проведения своевременной адекватной антибактериальной терапии.

Цель данной работы – изучение динамики этиологической структуры и устойчивости грамотрицательных возбудителей НП к АМП у пациентов в ОРИТ.

Материалы и методы

В ретроспективном исследовании проведен анализ 1410 (785 и 625) штаммов микроорганизмов, выделенных из эндотрахеального аспирата и бронхоальвеолярного лаважа у 75 (37 и 38) пациентов с НП, находившихся на лечении в ОРИТ в 2012 и 2017 гг. соответственно.

Пациенты были госпитализированы в ФГБУ «НИИТО» Минздрава России по следующим показаниям: осложненная травма шейного отдела позвоночника (39), несложненная травма позвоночника (12), опухоль головного мозга (16), коксартроз (5), гонартроз (3). У всех проводилось плановое (29) или экстренное (46) оперативное лечение.

Диагноз НП устанавливали на основании выявления у больного не менее чем через 48 ч. после госпитализации клинической картины инфекции, ухудшения газообмена и появления инфильтративных изменений при рентгенологическом исследовании [1].

Идентификацию микроорганизмов и определение чувствительности проводили в микробиологической лаборатории на автоматическом анализаторе VITEK 2 COMPACT (BioMerieux, Франция). Чувствительность выделенных штаммов к АМП определялась с помощью диско-диффузионного метода и полосок для определения МПК градиентным методом на агаре Мюллера –

Хинтон в соответствии с критериями EUCAST v6.0 и российскими клиническими рекомендациями «Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам», Версия 2015-02 [9, 10]. Учитывались штаммы, резистентные к АМП.

Выявление генов, кодирующих карбапенемазы, проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени с помощью двухмодульного анализатора GeneXpert (Cepheid, США) и картриджей к нему, предназначенных для быстрой идентификации генов резистентности грамотрицательных микроорганизмов к бета-лактамам антибиотикам – blaKPC, blaNDM, blaVIM, blaIMP и blaOXA-48 (XpertCARBA-R). Изучению подлежали 38 образцов отделяемого из трахеобронхиального дерева от 22 больных с НП, госпитализированных в ОРИТ в 2017 г. В случаях тяжелого и длительного течения НП проводились повторные исследования мокроты с помощью ПЦР. Отделяемое из трахеобронхиального дерева с помощью пробозаборника помещали во флакон с реагентом для обработки образца. После перемешивания в течение 10 сек., используя одноразовую пипетку, переносили 1,7 мл реагента в картридж, который устанавливали в анализатор GeneXpert, где происходила автоматизированная очистка образца, выделение ДНК, амплификация нуклеиновых кислот, а также полученных продуктов реакций.

Результаты

Частота выделения грамотрицательных микроорганизмов из нижних дыхательных путей в 2012 г. составила 89,9% (706 штаммов), в 2017 г. – 86,5% (541 штамм).

Среди грамотрицательных микроорганизмов наиболее часто встречались *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* (Рисунок 1). Частота выделения штаммов *P. aeruginosa* была практически в 2 раза выше в 2012 г. и составила 55% (388 штаммов), в 2017 г. – 32,2%

Таблица 1. Сравнительные данные по резистентности к АМП штаммов грамотрицательных бактерий, выделенных в 2012 и 2017 гг.

Антибиотик	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , %		<i>Acinetobacter baumannii</i> , %		<i>Klebsiella pneumoniae</i> , %		<i>Proteus mirabilis</i> , %		<i>Serratia spp.</i> , %	
	2012	2017	2012	2017	2012	2017	2012	2017	2012	2017
Ципрофлоксацин	61,2	69,5	97,5	100	71,9	86,9	10,5	16,9	34,8	0
Цефтазидим	70,7	70,1	100	100	95,3	87,8	36,8	25,3	60,9	71,4
Цефепим	67,3	82,5	100	100	95,3	86,9	26,3	22,9	60,9	14,3
Пиперациллин/тазобактам	32,4	79,2	89,4	100	51,6	83,7	0	0	60,9	71,4
Амикацин	44,1	73,4	98,5	98,6	78,1	10,6	21,1	62,7	60,9	0
Меропенем	83,2	93,5	70,2	100	7,8	82,1	0	0	13	0
Эртапенем					7,8	82,9	0	0	0	0
Тигециклин					35,9	5,7	15,8	0	26,1	0
Полимиксин Е	НП	1,9	НП	2,9	НП	0				

НП – определение чувствительности не проводилось.

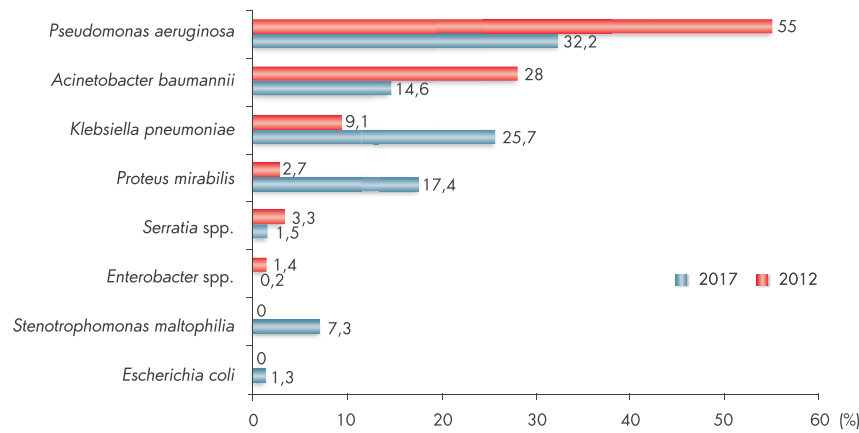


Рисунок 1. Частота выделения граммотрицательных микроорганизмов в 2012 и 2017 гг. (% от общего числа выделенных штаммов)

(174 штамма). *A. baumannii* также в 2 раза чаще встречался в 2012 г. *K. pneumoniae* и *P. mirabilis*, напротив, преобладали в 2017 г. Дополнительно в 2017 г. выделены *Stenotrophomonas maltophilia* – 7,3% (39 штаммов) и *Escherichia coli* – 1,3% (7 штаммов).

Данные по резистентности граммотрицательных бактерий к АМП представлены в Таблице 1. Изоляты *P. aeruginosa* обладали высокой устойчивостью к антибиотикам, в динамике наблюдалось увеличение доли резистентных штаммов. При этом отмечался значительный рост резистентности к пиперациллину/тазобактаму с 32,4% в 2012 г. до 79,2% в 2017 г. Также наблюдался рост устойчивости к амикацину с 44,1% до 73,4%. У 3 (1,7%) штаммов *P. aeruginosa*, выделенных в 2017 г., была выявлена резистентность к АМП всех исследуемых классов.

Штаммы *A. baumannii* обладали наиболее высокой, стремящейся к 100%, устойчивостью ко всем классам АМП во все анализируемые периоды. В динамике отмечался рост резистентности к пиперациллину/тазобактаму и меропенему. У 2 (2,5%) штаммов *A. baumannii*, выделенных в 2017 г., выявлена устойчивость к АМП всех исследуемых классов.

Отмечался рост резистентности штаммов *K. pneumoniae* к ингибиторозащищенным пенициллинам: с 51,6% в 2012 г. до 83,7% в 2017 г. Существенный рост устойчивости *K. pneumoniae* наблюдался к карбапенемам: с 7,8% в 2012 г. до 82,9% в 2017 г. Напротив, к амикацину и тигециклину чувствительность *K. pneumoniae* увеличилась. Все штаммы *K. pneumoniae* сохраняли чувствительность к полимиксину.

Устойчивость штаммов *P. mirabilis* незначительно увеличилась к ципрофлоксацину и значительно к амикацину (21,1% в 2012 г. и 62,7% в 2017 г.). У всех протестированных штаммов *P. mirabilis*, выделенных в 2017 г., наблюдалась 100%-ая чувствительность к пиперациллину/тазобактаму, карбапенемам и тигециклину.

У штаммов *Serratia* spp. в динамике отмечалось увеличение резистентности к цефтазидиму и пиперациллину/тазобактаму (с 60,9% до 71,4%). Напротив, к ципрофлоксацину, цефепиму, амикацину, меропенему,

тигециклину в 2017 г. обнаружено снижение устойчивости.

Исследование 38 образцов отделяемого из трахеобронхиального дерева с помощью анализатора GeneXpert в 20 случаях выявило присутствие генов карбапенемаз, относящихся к группам VIM, NDM, OXA-48 (Таблица 2). Кроме того, в 5 случаях обнаружена комбинация генов карбапенемаз VIM и OXA-48, в 6 случаях – комбинация генов карбапенемаз VIM, NDM и OXA-48. Сопоставление результатов генетического и бактериологического исследований во всех случаях положительных тестов на карбапенемазы выявило наличие граммотрицательных возбудителей: *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*. В случаях комбинации карбапенемаз при бактериологическом исследовании отмечено сочетание штаммов *K. pneumoniae* + *A. baumannii* и *K. pneumoniae* + *P. aeruginosa*. Определение чувствительности данных граммотрицательных микроорганизмов в бактериологической лаборатории показало наличие устойчивости к карбапенемам, составляющей 100%.

Обсуждение

Анализ результатов микробиологического исследования отделяемого из нижних дыхательных путей показал, что граммотрицательные микроорганизмы занимают ведущее место в этиологической структуре НП. Классическими возбудителями НП во все анализируемые периоды были *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Serratia* spp., *Enterobacter* spp., при этом в 2017 г. было отмечено значительное увеличение доли энтеробактерий (Рисунок 1). Большинство из этих микроорганизмов относятся к группе наиболее проблемных бактериальных возбудителей внутрибольничных инфекций, которая получила название ESKAPE, из-за высокой частоты встречаемости и способности к формированию вторичной резистентности к антибиотикам разных классов [12]. В 2017 г. наравне с классическими возбудителями в качестве этиологических агентов были выявлены микроорганизмы, ранее упоминаемые как оппортунистическая микрофлора, – *Stenotrophomonas maltophilia*.

Таблица 2. Сопоставление положительных результатов ПЦР анализа и результатов бактериологического исследования

№	Результаты ПЦР анализа	Результаты бактериологического исследования	Чувствительность к антибактериальным препаратам								
			Ципрофлоксацин	Цефтазидим	Цефепим	Пиперациллин/тазобактам	Амикацин	Меропенем	Эртапенем	Тигециклин	Полимиксин Е
1	VIM, NDM, OXA-48	<i>A. baumannii</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	S
		<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	S	R	R	S	S
2	VIM, NDM, OXA-48	<i>A. baumannii</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	S
		<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	S
3	VIM, NDM, OXA-48	<i>A. baumannii</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	S
		<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	S	R	R	S	S
4	VIM, NDM, OXA-48	<i>A. baumannii</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	S
		<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	S	R	R	S	S
5	VIM, NDM, OXA-48	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	S
		<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	S	R	R	R	S
6	VIM, NDM, OXA-48	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	S
		<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	S	R	R	S	S
7	VIM, OXA-48	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	S
		<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	S	R	R	S	S
8	VIM, OXA-48	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	S
		<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	S
9	VIM, OXA-48	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	S
		<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	S	R	R	S	S
10	VIM, OXA-48	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	S
		<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	S	R	R	S	S
11	VIM, OXA-48	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	S
		<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	S	R	R	S	S
12	VIM	<i>A. baumannii</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	S
13	VIM	<i>A. baumannii</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	S
14	VIM	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	S
15	VIM	<i>P. aeruginosa</i>	R	R	R	R	R	R	R	R	S
16	VIM	<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	S	R	R	S	S
17	OXA-48	<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	S	R	R	S	S
18	OXA-48	<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	S	R	R	S	S
19	OXA-48	<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	S	R	R	S	S
20	OXA-48	<i>K. pneumoniae</i>	R	R	R	R	S	R	R	S	S

R – резистентность; S – чувствительность.

P. aeruginosa – один из наиболее значимых возбудителей нозокомиальных инфекций [13]. Возможности терапии инфекций, вызываемых этим патогеном, существенно ограничены из-за широкого спектра его природной резистентности, а также способности к формированию приобретенной устойчивости к АМП [14]. По результатам исследования «МАРАФОН» 2013–2014 гг., нечувствительность *P. aeruginosa* к пиперациллину/тазобактаму выявлена у 57,9% изолятов, к цефтазидиму – у 55,9%, к цефепиму – у 51,9%, к меропенему – у 59,7% [13]. В ходе нашей работы у штаммов *P. aeruginosa*, вы-

деленных в 2017 г., обнаружена более высокая устойчивость – $\geq 70\%$ ко всем анализируемым классам антибиотиков, кроме полимиксинов.

Бактерии рода *Acinetobacter* являются еще одной распространенной причиной нозокомиальных инфекций [7, 15, 16]. В проведенном нами исследовании *A. baumannii* занимает второе место по частоте встречаемости после *P. aeruginosa* (Рисунок 1). Результаты нашей работы подтвердили данные о высокой распространенности устойчивых к АМП штаммов *A. baumannii*. Известно, что *A. baumannii* обладает низкой природной

чувствительностью к большинству бета-лактамов антибиотиков. Согласно данным исследований, проведенных в 2010–2014 гг., нечувствительность к оксиминоцефалоспорином *A. baumannii* выявлена у >90% штаммов, а к карбапенемам – у >70% штаммов [7, 15–18]. По результатам данного исследования, резистентность штаммов *A. baumannii*, выделенных в 2017 г., достигала 100% как к оксиминоцефалоспорином, так и к карбапенемам. Единственным активным препаратом для лечения НП, вызванной *A. baumannii*, оставался полимиксин (Таблица 1). Однако в 2017 г. 2,5% выделенных штаммов *A. baumannii* оказались резистентны и к полимиксину, что свидетельствует о появлении серьезной проблемы при выборе АМП для лечения НП.

Бактерии семейства *Enterobacteriaceae* также часто регистрируются в качестве возбудителей внутрибольничных инфекций [19]. По результатам исследования «МАРАФОН» 2013–2014 гг., нечувствительность к оксимино-бета-лактамам (цефалоспорином III–IV поколения и азтреонаму) выявлена у >75% всех изолятов энтеробактерий, в том числе у >90% изолятов *K. pneumoniae*, у >60% изолятов *E. coli*; нечувствительность *K. pneumoniae* к карбапенемам (меропенему, дорипенему, имипенему и эртапенему) проявляли соответственно 12,4%, 14,1%, 12,6% и 31,1% всех изолятов. В нашей работе резистентность *K. pneumoniae* к цефалоспорином превышала 80% во все анализируемые периоды. В 2017 г. наблюдался рост устойчивости к ингибиторозащищенным пенициллинам и более чем 10-кратный рост устойчивости к карбапенемам (>82% изолятов). Вместе с тем большинство протестированных штаммов *K. pneumoniae* сохраняли чувствительность к амикацину (89,4%), тигециклину (94,3%) и полимиксину (100%). Таким образом, эти АМП остаются препаратами выбора для терапии нозокомиальных инфекций, вызванных карбапенеморезистентными штаммами энтеробактерий.

В настоящее время выбор препаратов для антибактериальной терапии инфекций, вызываемых *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, является одной из наиболее актуальных проблем. Глобальный рост устойчивости к карбапенемам обусловлен широким распространением штаммов, продуцирующих карбапенемазы, в том числе металло-бета-лактамазы (МБЛ) – ферменты, расщепляющие все бета-лактамовые антибиотики [8, 13, 15, 16, 20]. По результатам исследования «МАРАФОН» 2013–2014 гг., 51,4% нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* обладали фенотипом экстремальной резистентности (XDR), частота продукции МБЛ составила 21,3%. У штаммов *A. baumannii* фенотип XDR выявлен у 64,4% изолятов, частота продукции МБЛ – 63,5%. Среди изолятов семейства *Enterobacteriaceae* фенотипом XDR обладали 1,1% штаммов, частота продукции МБЛ выявлена у 7,8% изолятов, включая 14,5% изолятов *K. pneumoniae*. Полученные нами результаты подтверждают данные других аналогичных исследований о продолжающемся росте устойчивости *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae* к карбапенемам (Рисунок 2).

Наблюдаемый в последнее время во многих странах рост устойчивости нозокомиальных грамотрица-

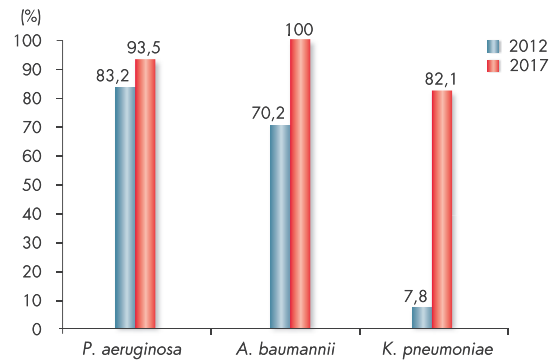


Рисунок 2. Динамика резистентности к меропенему нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *K. pneumoniae*

тельных возбудителей к карбапенемам и антибиотикам других групп, опосредованный продукцией карбапенемазы, свидетельствует о необходимости проведения регулярного мониторинга чувствительности возбудителей нозокомиальных инфекций [19, 20]. Большинство антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов обладают генами карбапенемазы, расположенными на плазмиде, что способствует быстрому внутривидовому и межвидовому переносу [23]. Наиболее распространенные карбапенемазы относятся к МБЛ класса В (VIM-, IMP- и NDM-типов) и сериновым карбапенемазам класса D (OXA-48) и класса А (KPC). Известно, что быстрая диагностика инфекции является важным фактором, влияющим на исход заболевания: каждый час задержки эффективной антибактериальной терапии при септическом шоке повышает риск летальности на 7,6% [23]. Учитывая высокий уровень антибиотикорезистентности и широкое распространение штаммов, продуцирующих карбапенемазы, актуальным становится вопрос быстрого получения результатов микробиологического обследования больных, в том числе детекции бета-лактамаз. Однако в клинической практике микробиологическое исследование с получением результатов чувствительности к АМП занимает не менее 72 ч., поэтому в настоящее время для сокращения времени идентификации возбудителей все большее распространение получают некультуральные методы, основанные на принципе мультиплексной ПЦР, флуоресцентной гибридизации *in situ* (FISH), дезинтеграции микробных клеток до белковых фрагментов с последующим сравнением полученных ионных спектров с эталонными (MALDI-TOF MS) [24–26]. Для быстрой идентификации генов лекарственной устойчивости грамотрицательных возбудителей к бета-лактамовым антибиотикам мы использовали метод ПЦР (XpertCARBA-R) с помощью анализатора GeneXpert (Cepheid, США). Гены карбапенемазы, относящиеся к группам VIM, NDM, OXA-48, выявлены в 20 (52,6%) образцах, что позволило сразу назначить соответствующее лечение.

Использование системы GeneXpert дало возможность существенно ускорить получение результата по выявлению карбапенемазы: диагностика занимала не более 1,5 ч., тогда как при применении бактериоло-

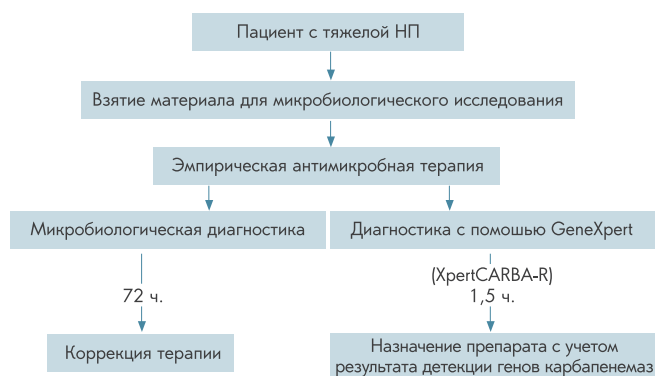


Рисунок 3. Алгоритм проведения антибактериальной терапии НП

гического метода продолжительность исследования составляла не менее 2–3 суток (Рисунок 3). Следует отметить, что быстрая диагностика особенно важна в ситуациях, когда пациент с НП находится в ОРИТ: в этом случае раннее начало эффективной антибактериальной терапии является жизнеопределяющим. Таким образом, детекция карбапенемаз обеспечивает возможность ранней целенаправленной антибактериальной терапии с учетом выявленных генов резистентности при условии появления таких препаратов в клинической практике.

Литература

- Gelfand B.R., Protsenko D.N., Belotserkovsky B.Z. Nosocomial pneumonia in adults: Russian national recommendations. М.: ООО "Publishing house" Medical information agency"; 2016:176. Russian. (Гельфанд Б.Р., Проценко Д.Н., Белоцерковский Б.З. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»; 2016:176.)
- Zverkov A.V., Zouzova A.P. Prevention of Hospital-Acquired Pneumonia in Patients with Acute Stroke. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2013;15(2):95-102. Russian. (Зверков А.В., Зузова А.П. Особенности профилактики нозокомиальной пневмонии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013;15(2):95-102.)
- Rudnov V.A., Belsky D.V., Dehnic A.V. Infections in the ICU of Russia: the results of a national multicentre study. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2011;13(4):294-303. Russian. (Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011;13(4):294-303.)
- Vincent J.L., Rello J., Marshal J., et al. International study of prevalence and outcomes of infection in ICU. JAMA. 2009;302:2323-2329. DOI: 10.1001/jama.2009.1754
- Sprung C., Sakr Y., Vincent J.L., et al. An evaluation of SIRS sings in the sepsis occurrence in acutely ill patients. Intensive Care Med. 2006;32:421-427. DOI: 10.1007/s00134-005-0039-8
- Galstyan G.M., Klyasova G.A., Katrysh S.A., et al. Etiology of nosocomial pneumonia in oncohematological patients in intensive care unit. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2011;13(3):231-240. Russian. (Галстян Г.М., Клясова Г.А., Катрыш С.А. и соавт. Этиология нозокомиальных пневмоний у онкогематологических больных в отделении реанимации и интенсивной терапии. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011;13(3):231-240.)
- Gordinskaya N.A., Sabirova E.V., Abramova N.V., Dudareva E.V., Savochkina Yu.A. Features of nosocomial strains of *Acinetobacter* spp. in the trauma clinic. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2013;15(2):143-146. Russian. (Гордinskая Н.А., Сабирова Е.В., Абрамова Н.В., Дударева Е.В., Савочкина Ю.А. Особенности нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в травматологической клинике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013;15(2):143-146.)
- Svetlichnaya Yu.S. Features of the epidemic process of purulent-septic infections among patients in intensive care units, taking into account the phenotype of resistance of the pathogen. PhD thesis. St. Petersburg: North-West Medical University. 2016:1-144. Russian. (Светличная Ю.С. Особенности эпидемического процесса гнойно-септических инфекций среди пациентов отделений реанимации с учетом фенотипа резистентности возбудителя [диссертация]. Санкт-Петербург: Северо-Запад мед универ. 2016:1-144.)
- European Committee on Antimicrobial Susceptibility testing (EUCAST). Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Ver. 6.0 2016. Available at: www.eucast.org/clinical_breakpoints/.
- Kozlov R.S., Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V., et al. Determination of the susceptibility of microorganisms to antimicrobial agents. Clinical recommendations. Version 2015-02. 2015:162. Russian. (Козлов Р.С., Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В. и соавт. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации. Версия 2015-02. 2015:162.)

Заключение

Результаты данного исследования свидетельствуют о ведущей роли грамотрицательных бактерий в этиологии НП в ОРИТ. Наиболее распространенными возбудителями НП во все анализируемые периоды были *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *K. pneumoniae*, при этом в 2017 г. отмечено увеличение доли *K. pneumoniae* в 2,8 раза.

Изучение устойчивости в динамике показало рост резистентности грамотрицательных возбудителей НП к основным группам АМП. Доля устойчивой к меропенему *P. aeruginosa* в сравнении с 2012 г. выросла на 20,3%, доля *A. baumannii* – на 29,8%, доля *K. pneumoniae* – на 74,3%. Особое внимание обращает на себя факт появления резистентных ко всем классам анализируемых препаратов штаммов *P. aeruginosa* и *A. baumannii*. Исследование 38 образцов мокроты методом ПЦР с помощью анализатора GeneXpert (Cepheid, США) позволило выявить гены карбапенемаз, относящихся к группам VIM, NDM, OXA-48 в 20 (52,6%) образцах.

Рост антибиотикорезистентности и отсутствие в клинической практике АМП, целенаправленно действующих в отношении карбапенемазопродуцирующих штаммов бактерий, значительно осложняют выбор антибактериальной терапии и снижают эффективность лечения НП.

Конфликт интересов

Исследование проводилось без какой-либо финансовой поддержки.

11. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pndrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. Clin Microbiol Infect. 2012;18:268-81. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x
12. Pendleton J.N., Gorman S.P., Gilmore B.F. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens. Expert Rev Anti Infect Ther. 2013;11:297-308. DOI: 10.1586/eri.13.12
13. Eidelstein M.V., Sukhorukova M.V., Skleenova E.Yu., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* isolates in Russia: results of a multicentre epidemiological study "MARATHON" 2013-2014. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2017;19(1):37-41. Russian. (Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Скленова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(1):37-41.).
14. Lazareva A.V., Chebotar I.V., Kryzhanovskaya O.A., Chebotar V.I., Mayiansky N.A. *Pseudomonas aeruginosa*: pathogenicity, pathogenesis and pathology. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2015;17(3):170-186. Russian. (Лазарева А.В., Чеботарь И.В., Крыжановская О.А., Чеботарь В.И., Маянский Н.А. *Pseudomonas aeruginosa*: патогенность, патогенез и патология. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015;17(3):170-186.).
15. Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V., Skleenova E.Yu., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial *Acinetobacter* spp. isolates in Russia: the results of a multicenter epidemiological study "MARATHON" 2013-2014. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2017;19(1):42-48. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(1):42-48.).
16. Bogomolova N.S., Bolshakov L.V., Kuznetsova S.M. Problems of treatment of purulent-inflammatory complications caused by *Acinetobacter*. Anestezilogija i reanimatologija. 2014;1:26-32. Russian. (Богомолова Н.С., Большаков Л.В., Кузнецова С.М. Проблемы лечения гнойно-воспалительных осложнений, обусловленных *Acinetobacter*. Анестезиология и реаниматология. 2014;1:26-32.).
17. Martinovich A.A. Dynamics of antimicrobial resistance and epidemiology of infections caused by *Acinetobacter* spp. in Russia. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2010;12(2):96-105. Russian. (Мартинович А.А. Динамика антибиотикорезистентности и эпидемиология инфекций, вызванных *Acinetobacter* spp. в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010;12(2):96-105.).
18. Zarrilli R., Pournaras S., Giannouli M., Tsakris A. Global evolution of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* clonal lineages. Int J Antimicrob Agents. 2013;41:11-9.
19. Sukhorukova M.V., Eidelstein M.V., Skleenova E.Yu., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial Enterobacteriaceae isolates in Russia: results of a multicentre epidemiological study "MARATHON" 2013-2014. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2017;19(1):49-56. Russian. (Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю. и соавт. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacteriaceae в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН» 2013-2014. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(1):49-56.).
20. Haley J.M., Jason M.P., Keith S.K., Kerry L. Treatment options for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. Open Forum Infect Dis. 2015;2(2):ofv050. DOI: 10.1093/ofid/ofv050
21. Barantsevich E.P., Barantsevich N.E., Shlyakhto E.V. Products of carbapenemases with nosocomial isolates of *K. pneumoniae* in St. Petersburg. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2016;18(3):196-199. Russian. (Баранцевич Е.П., Баранцевич Н.Е., Шляхто Е.В. Продукция карбапенемаз нозокомиальными штаммами *K. pneumoniae* в Санкт-Петербурге. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016;18(3):196-199.).
22. Poirel L., Bonnin R.A., Nordmann P. Genetic features of the widespread plasmid coding for the carbapenemase OXA-48. Antimicrob Agents Chemother. 2012;56(1):559-562. DOI: 10.1128/AAC.05289-11
23. Kumar A., Roberts D., Wood K.E., et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. J Crit Care Med. 2006;34(6):1589-1596. DOI: 10.1097/01.CCM.0000217961.75225.E9
24. Popov D.A., Vostrikova T.Yu. The first experience of using PCR in real time for the diagnosis of bacteremia in the postoperative period in cardiosurgical patients. Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. 2011;8:49-52. Russian. (Попов Д.А., Вострикова Т.Ю. Первый опыт применения ПЦР в режиме реального времени для диагностики бактериемии в послеоперационном периоде у кардиохирургических больных. Клиническая лабораторная диагностика. 2011;8:49-52.).
25. Popov D.A., Nadtochia E.A., Vostrikov T.YU., Ovseenko S.T. Accelerated methods for identification of positive blood cultures using MALDI-TOF mass spectrometry. Klinicheskaja mikrobiologija i antimikrobnaja himioterapija. 2016;18:296-307. Russian. (Попов Д.А., Надточей Е.А., Вострикова Т.Ю., Овсенко С.Т. Ускоренные методы идентификации положительных гемокультур с применением MALDI-TOF масс-спектрометрии. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016;18:296-307.).
26. Price C., Douglas I., Tuttle E., et al. Rapid identification and antimicrobial susceptibility testing of bacteria in bloodstream infections using the Accelerate ID/AST technology. ECCMID. 2015; EVO493.