

Значение грамрезистентной флоры в этиологии нозокомиальных инфекций для определения рациональной антибактериальной терапии

А. Е. Ермилин¹, Н. В. Теплова¹, С. С. Постников¹, М. Н. Костылева^{1,2},
А. Н. Грацианская¹, П. А. Татаринов^{1,3}

¹Кафедра клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «Российская детская клиническая больница имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения Москвы»

РЕЗЮМЕ

В последние годы набирает актуальность проблема устойчивости грамотрицательных микроорганизмов к карбапенемам, а также появление полирезистентных штаммов. Эта проблема приобретает особое значение в неонатальной практике ввиду наличия возрастных ограничений применения многих АБ и отсутствия специальных рекомендаций. При выборе стартового АБ следует учитывать данные локального бактериологического мониторинга, а для этого необходимо внедрять методы быстрой идентификации возбудителя и механизмов его устойчивости. Для успешного лечения MDR грам-инфекций педиатры нуждаются в контролируемых исследованиях новых АБ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антибиотики, новорожденные, резистентность, бактериальная флора.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Significance of gram-resistant flora in etiology of nosocomial infections in determining rational antibiotic therapy

A. E. Ermilin¹, N. V. Teplova¹, S. S. Postnikov¹, M. N. Kostyleva^{1,2},
A. N. Gratzhianskaya¹, P. A. Tatarinov^{1,3}

¹Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine Pirogov Russian National Research Medical University

²Russian Children's Clinical Hospital n.a. N. I. Pirogov, Moscow, Russia

³Scientific and Practical Centre for Specialized Medical Care for Children n.a. V. F. Voyno-Yasenevsky, Moscow, Russia

SUMMARY

In recent years, the problem of resistance of gram-negative microorganisms to carbapenems, as well as the emergence of multiresistant strains is gaining urgency. This problem is of particular importance in neonatal practice due to the age limitations of the use of many antibiotics and the lack of specific recommendations. Local bacteriological monitoring data should be taken into account when selecting a starting antibiotic, and for this purpose, methods of rapid identification of the pathogen and its resistance mechanisms should be introduced. Pediatricians need controlled trials of new antibiotics to successfully treat MDR-Gram-infections.

KEY WORDS: antibiotics, resistance, bacterial flora, newborns.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

С появлением в арсенале врачей сначала пенициллина (и успешного его применения в годы Второй мировой войны), а затем и других антибиотиков (АБ) казалось, что проблема бактериальных инфекций решена, и в 1969 году канадский эпидемиолог В. Стюарт категорически заявил: «Пришло время закрыть книгу инфекционных болезней – война против эпидемий выиграна».

Однако это пророчество оказалось несостоятельным, и спустя 40 лет после этого заявления ВОЗ вынуждена была констатировать, что резистентность к АБ является одной из трех важнейших угроз здоровью человечества, тем самым признав, что микробная устойчивость перестала быть делом одного человека, а стала глобальной проблемой. Так, только в США и ЕС от антибиотикорезистентных инфекций ежегодно погибает более 50 тысяч пациентов, а материальные потери при этом составляют 2–3 % ВВП.

Это вынудило ЕС в свое время (11.11.2011) объявить Днем борьбы с агрессией АБ.

Формирование резистентности начинается на *догоспитальном этапе*.

В значительной части (до 40%) случаев назначение АБ – это самостоятельное решение родителей, особенно часто болеющих детей. При этом примерно 80% семей в РФ имеют в домашних аптечках АБ (в среднем 2–3 препарата).

Это также избыточно частое назначение врачами детских поликлиник АБ при ОРВИ для «профилактики» пневмонии, а терапевты в амбулаторной практике неоправданно часто используют гентамицин для лечения бронхитов и пневмоний, что стимулирует развитие резистентности к цефалоспоридам третьего поколения и карбапенемам. Таким образом, участковый врач (наряду с домашними врачами) становится важными фигурами в формировании резистентности [14].

Оказывает давление на флору и продукция агро-промышленного комплекса, где широко применяются АБ для выращивания животных, а также лечения у них кишечных инфекций. В результате, например, в животноводческих хозяйствах Северо-Западного региона РФ, а также в кишечнике здоровых детей обнаружены МБЛ-позитивные *E. coli*, продуцирующие карбапенемазы NDM-типа [2].

В нынешних условиях существует еще один источник резистентной флоры (прежде всего грам [-], карбапенемаз [+]) – ее импорт из стран ближнего зарубежья за счет трудовой миграции. Возможно, это объясняет повышенный уровень резистентности в крупных городах РФ, особенно Москве [14]. В этой связи кажется оправданным предложение [6] сканировать мигрантов на флору, например, перед их поступлением в родовспомогательные учреждения (что особенно часто случается).

Наконец, это сточные воды, содержащие АБ и загрязняющие окружающую среду. Хочется напомнить в этой связи, что именно сточные воды реки Тибр стали для итальянского ученого Brotzu тем материалом, из которого были получены цефалоспорины (ЦФС) в 40-х годах прошлого века.

Госпитальный этап (отделения реанимации и онкогематологии)

Резистентная флора, прежде всего грамотрицательная, основу которой составляют *Enterobacteriaceae*, продуцирующие карбапенемазы, занесенная извне или сформированная *in situ* в результате интенсивного применения АБ (особенно цефалоспоринов третьего поколения и карбапенемов), активно заселяет различные локусы пациента и руки персонала, оборудование, инвазивные устройства (катетеры, зонды), создавая угрозу и являясь причиной тяжелых инфекций в ОРИТ [1, 9, 10].

Естественно, что наиболее уязвимой группой являются недоношенные новорожденные, особенно с очень низкой массой тела и их инкубаторами как возможным резервуаром БЛРС-продуцирующих клебсиелл.

Относительно распространенности БЛРС-штаммов, к сожалению, – сравнение не в пользу РФ: если в ЕС к 2015 году она выросла с 6,6 до 39,5 %, то в РФ (города Сибири) уже к 2005 году БЛРС встретились в ОРИТ у 87,0% клебсиелл и 73,0% *E. coli* [14] – почти столько же, сколько в Индии, Тайване и Перу [7], где преобладали СТХ-m- и SHV-типы БЛРС.

Увеличившееся за последние 10 лет потребление карбапенемов вследствие распространенности БЛРС-штаммов привело к появлению карбапенемаз, чьи гены передаются плазмидами, что облегчает передачу как от человека к человеку, так и между отдельными видами бактерий. При этом резистентность энтеробактерий к карбапенемам (CRE), как это обычно бывает, разная в разных странах: в США за 10 лет (2000–2011) она выросла на 0,5 %. В Греции CRE составляет 43,0 %, а в Индии – 35,0 %. Важно отметить, что данные по резистентности, полученные в отделениях новорожденных (ЕС, США), в целом совпадают с аналогичными данными у взрослых [7].

К сожалению, даже грудное кормление и особенно сцеженное молоко, по мнению [5], ассоциируются с повышенным риском носительства MDR грам-флоры.

Возникновение резистентности, как закономерного биологического феномена, обусловлено способностью микробов не только самостоятельно развивать устойчивость, но и возможностью получать ее от других бактерий с помощью подвижных генетических элементов (плазмид). Так, например, резистентность энтерококков к гентамицину была приобретена от стафилококков [5].

Резистентность различных представителей бактериальной флоры формируется различными темпами и часто связана с интенсивностью и давностью применения того или иного АБ. Так, в США, где раньше других стран стал применяться пенициллин, резистентность к нему пневмококка составляет 43,0 % (в РФ – 7,0 %), к популярному азитромицину – 60,0 % (почти столько же, сколько во Франции – 58,1 %), а в РФ, Восточной Европе и Средней Азии – около 20,0 %. Уже говорилось выше о связи роста MDR грам-флоры с активным использованием цефалоспоринов третьего поколения.

Подобная зависимость была показана в двух российских многоцентровых исследованиях [2a, 2b]. В одном из них (ЭРГИНИ-13) при изучении возбудителей в ОРИТ было установлено, что наиболее частыми патогенами были *K. pneumoniae* и *E. coli*. При этом БЛРС были выявлены у 21 % внебольничных и 59 % нозокомиальных штаммов, а единственной группой АБ, к которой на тот момент практически отсутствовала резистентность энтеробактерий, были карбапенемы.

Это обстоятельство послужило основанием для активного применения меропенема как в ОРИТ, так и в абдоминальной хирургической инфекции [13], особенно в случае грам (-) БЛРС (+) флоры, что, по-видимому, и явилось причиной постепенного формирования устойчивости к карбапенемам. Оказалось, что к 2109 году чувствительность к меропенему *K. pneumoniae*, продуцирующей ОХА-48 (сери новая карбапенемаза класса D) снизилась до 28 %, а при выработке клебсиеллой NDM-1 (металло-Zn-карбапенемаза класс B) и вовсе оказалась нулевой. Поэтому при инфекциях, вызванных бактериями с NDM-1 резистентностью, смертность может оказаться максимальной.

Сходные данные были получены в Китае [9]: возбудителями неонатального сепсиса оказались *K. pneumoniae* и *E. coli*, а ведущим карбапенем-резистентным фенотипом был NMD-1, при этом в Китае резистентность клебсиеллы к меропенему с 2005 по 2017 год повысилась с 2,45 до 24,00 %, а в отдельных госпиталях – до 45,00 % с увеличением смертности в 6–11 раз в сравнении с карбапенем-чувствительными инфекциями [6].

К сожалению, ферментативная инактивация – не единственный механизм устойчивости бактерий к карбапенемам, который определяет исход инфекции. Среди других механизмов – нарушение экспрессии и (или) структуры пориновых каналов, система выталкивания (efflux effect).

Кроме того, существенным образом на результаты лечения и смертность влияет гипервирулентный генотип клебсиеллы, как это было показано в регионарном рос-

сийском исследовании [3] на примере 25 новорожденных с локальной (пневмония) и генерализованной (сепсис) клебсиеллезной инфекцией. К факторам вирулентности клебсиеллы относят адгезины, капсульный антиген, липополисахарид, сидерофоры (аэробактин, колибактин, иерсиниабактин).

По мнению некоторых авторов [11], эволюция флоры и причинность инфекций ассоциируется с уровнем доходов (низкий, средний, высокий) в разных странах. Так, в РФ (как и в Азии), в отличие от Европы и США, преобладает грам – сепсис: более в 60% случаев его возбудителями являются *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosae*, которые были отнесены ВОЗ в 2017 году к числу наиболее опасных супербактерий. Однако в Италии и Венгрии наблюдается та же картина [5]: преобладание в ОРИТ грам-инфекции с высоким уровнем носительства и даже некоторым ростом к 2017 году MDR-штаммов (особенно БЛРС-продуцентов) [18].

Поэтому, вероятно, корректнее говорить об общемировой, глобальной тенденции – росте роли грам-флоры в развитии нозокомиальной инфекции, и в таком случае речь может идти только о количественной разнице в частоте грам-инфекции в развитых и развивающихся странах за счет инфраструктуры, логистики, надзорной политики в области применения АБ, приверженности превентивной стратегии, уровня санитарного контроля.

И все же развивающиеся страны, по-видимому, являются странами риска (резервуарами) грам – резистентной инфекции.

В этой связи неожиданными оказались выводы, к которым пришли египетские исследователи [4], проведя наблюдение в двух группах новорожденных на протяжении 2014–2016 годов: первая группа – карбапенем-резистентный грам – поздний сепсис (КРС) и вторая группа – карбапенем-чувствительный грам – поздний сепсис (КЧС).

Выявив независимые факторы риска КРС (длительное парентеральное питание, предшествующее применение карбапенемов) и независимые факторы риска смерти от сепсиса (мужской пол, тяжесть инфекционных осложнений), авторы заключают, что хотя смертность в первой группе и была выше, связь резистентности к карбапенемам и высокой смертности, как у детей, так и у взрослых, еще предстоит определить.

Однако эти парадоксальные выводы как бы были поддержаны тайваньскими исследователями [11], где распространенность грам-инфекции такая же, как и в Египте. Сравнив результаты лечения и смертности в двух группах недоношенных с ВАП, вызванной мультирезистентной флорой (MDR-VAP) и такой же пневмонией, но вызванной чувствительной флорой 2 гр (non MDR-VAP), авторы нашли эти результаты сопоставимыми.

Лечение

Обсуждая трудную для всех проблему лечения грам – флоры, нужно сразу сказать, что она не может быть решена одними АБ (пусть даже совсем новыми) без одновременного активного внедрения ограничительных мер – стратегии сдерживания формирования микробной резистентности.

Именно сдерживания, поскольку победить резистентность нельзя, во-первых, потому, что невозможно совсем отказаться от АБ, а, во-вторых (и главное), потому, что резистентность – биологический феномен, естественная адаптивная реакция микробов на то воздействие, которое оказывают на них АБ.

Стратегия сдерживания должна быть двунаправленной: 1) уменьшение давления на флору и 2) снижение микробной нагрузки на больного.

I. Уменьшение давления на флору.

1. Необоснованное или нерациональное применение АБ (в поликлиниках – до 80%, в стационарах – 40–70%) – основной путь формирования резистентности;
2. Второй независимый показатель АБ-резистентности – это объем их потребления, который в РФ в два раза выше, чем в Европе [17].

Отсюда вытекают и меры, направленные на упорядочение использования АБ в целом, – внедрение программ (протоколов) по рациональному применению АБ в поликлиниках и стационаре, контроль со стороны администрации за закупкой и расходованием АБ, как это было сделано в Нижнем Новгороде, что привело к снижению потребления и затрат на АБ на 37,7% без потери эффективности [1, 16]. Неплохо было бы вывести эту инициативу на национальный уровень, как это произошло во Франции в 2002–2007 годах.

3. Минимализация потребления карбапенемов (с учетом роста резистентности к ним), которая может проявляться, например, в укороченных курсах – до первого отрицательного бакпосева [5]. А по возможности, монотерапии АБ [18].
4. Отказ от применения АБ при кишечной инфекции легкой и средней степени тяжести.
5. Новые щадящие методы воздействия на флору, которые не стимулируют резистентность [15]:
 - а) инфузия моноклональных антител к *C. difficile* так же эффективна, как лечение ванкомицином или метронидазолом;
 - б) инфузия лейкоцитов, атакующих микробов;
 - в) создание принципиально нового класса АБ (ингибиторов LpxC), которые блокируют синтез липополисахаридов у грам-бактерий. При этом, например, *A. baumannii* не гибнет, но лишается возможности вызывать воспаление.

II. Снижение микробной нагрузки на больного.

1. Оптимальный (а не субоптимальный, как это обычно бывает) инфекционный контроль в ОРИТ и отделениях новорожденных;
 - а) наличие боксов в ОРИТ для больных с полирезистентной флорой.
2. Регулярный (каждые 3–6 месяцев) интенсивный бактериологический мониторинг в ОРИТ и отделениях новорожденных с обсуждением результатов [5]. Указывается на необходимость включения в число обследуемых матерей как возможного источника БЛРС-продуцирующих энтеробактерий.

3. Новые биоинженерные технологии, которые могут эффективно дезинфицировать окружающее пространство, инкубаторы, сцеженное молоко – иногда активно заселяются интестинальной флорой [5].

Однако стратегия сдерживания – это долговременная рассчитанная на перспективу политика, а ОРИТ и отделения новорожденных – это территория быстрых неотложных действий. Поэтому врачи этих подразделений нуждаются в эффективных средствах безотлагательного воздействия на флору.

Поскольку не существует стандартов эмпирической терапии, выбор АБ до идентификации возбудителя должен основываться на известных рекомендациях [18].

1. При подозрении на сепсис стартовым препаратом должен быть АБ широкого спектра действия, так как задержка с его назначением хотя бы на 1 час увеличивает риск смерти.
2. При этом должны учитываться: а) локализация гнойного очага; б) предполагаемый возбудитель; в) лекарственный анамнез (аллергия); г) изменения фармакокинетики в случае снижения почечной или печеночной функции.

Однако у новорожденных с высоким риском менингита, дыхательной недостаточностью или септическим шоком Американская академия педиатрии рекомендует ограничить применение АБ широкого спектра [12].

Эмпирическая терапия считается неадекватно подобранной, если один из бактериальных штаммов оказался резистентным к выбранному лечению.

В отношении преимуществ комбинированной терапии АБ перед монотерапией убедительных данных не получено, тем более что, по мнению [18], сочетание бета-лактамов с аминогликозидами увеличивает риск побочных эффектов, особенно нефротоксичности.

Известные к настоящему времени АБ для лечения грам – резистентных инфекций можно разделить на две группы: моносоединения и ингибитор-защищенные.

I. Моносоединения.

1. Полимиксины: колистин, полимиксин В.

Полимиксины считаются своего рода эталоном лечения карбапенем-резистентных энтеробактерий (CRE), вырабатывающих NDM.

У обоих АБ есть сильные и слабые стороны.

Колистин показал хорошую эффективность при лечении MDR-инфекций у новорожденных, к тому же его можно вводить интратекально и интравентрикулярно, однако у него низкая пенетрация в легкие. Но есть и тревожные сообщения [6] о повышении риска смерти при лечении CRE комбинацией АБ, содержащей колистин.

У полимиксина В недостаточно данных по фармакокинетике у новорожденных и малый опыт применения, поэтому пока трудно оценить его подлинную эффективность, зато известно, что он менее нефротоксичен, чем колистин.

Возможная резистентность к полимиксинам может иметь хромосомный или плазмидный характер.

2. Фосфомидин стал использоваться у новорожденных в связи с ростом в ОРИТ карбапенем-резистентных *E. coli* и *K. pneumonia*, которые оказались чувствительными к этому АБ. Достоинствами фосфомидина также являются создание им высоких концентраций в моче, плазме, СМЖ, легких и низкая токсичность, а к недостаткам следует отнести быстрое развитие к нему резистентности, поэтому его следует применять только в комбинации с другими АБ.
3. Тигециклин должен быть включен в этот список с осторожностью, хотя он показал превосходную активность *in vitro* против карбапенем-резистентных изолятов у детей.

Возможная ограниченность его применения у новорожденных объясняется несколькими обстоятельствами. Во-первых, его дозирование изучалось только у детей 8–11 лет. При этом выяснилось, что при большом объеме распределения у него низкая концентрация в плазме и, следовательно, он малоэффективен при бактериемии. Во-вторых, оказалось, что при монотерапии его эффект недостаточен, и, в-третьих, тигециклин (родственник тетрациклинов) может влиять на рост костей. Вследствие перечисленных причин применение тигециклина у новорожденных возможно, если недоступны другие эффективные АБ.

Антибиотики, недавно вошедшие в клиническую практику, – их эффективность и безопасность у детей еще предстоит изучить: плазомицин – полусинтетический аминогликозид, эравациклин – флюороциклин, цефидерокол – сидерофорный цефалоспорин.

В представленной группе цефидерокол может оказаться одним из самых многообещающих АБ вследствие выраженной активности против меропенем-резистентных энтеробактерий, вырабатывающих (что особенно важно) метало-карбапенемазы VIM, IMP, NDM [9].

II. Ингибитор-защищенные антибиотики: ампициллин/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, цефтазидим/авибактам, азтреонам/авибактам, цефтолозан/тазобактам, меропенем/ваборбактам, имипенем/релебактам.

Следует отметить, что все ингибиторы бета-лактамаз имеют в своей структуре бета-лактамное кольцо и, по существу, являются бета-лактамами АБ, обладающими собственной антибактериальной активностью, хотя и слабо выраженной [20].

Перечисленные выше АБ предназначены прежде всего для лечения карбапенем-резистентных энтеробактерий (CRE). Однако рекомендации по их применению в педиатрии основаны на исследованиях у взрослых, отсюда ограничение по их использованию – в основном у лиц моложе 18 лет.

Но даже у взрослых больных еще не выработан оптимальный подход к лечению CRE-инфекций вследствие малого количества рандомизированных исследований.

Однако для успешной терапии CRE-инфекций недостаточно располагать нужным АБ, надо еще иметь возможность весьма быстро (в течение 8 часов) генотипировать карбапенемазы (ПЦР, масс-спектрометрия).

Дело в том, что авибактам защищает цефтазидим и азтреонам только от КРС (класс А), Амрс (класс С) и ОХА-48 (класс Д), не действуя на металло-Zn-карбапенемазы VIM, NDM (класс В).

Это важно еще и потому, что к одобренному FDA цефтазидим/авибактаму для лечения у детей старше 3 месяцев абдоминальной инфекции примерно в 10% случаев вырабатывается устойчивость, обусловленная КРС, особенно КРС-3. Кроме того, опыт применения этого АБ в педиатрии пока ограничивается несколькими сообщениями [6].

Меропенем/вборбактам еще не одобрен FDA для применения у детей так как известен пока только один случай успешного применения этого АБ у четырехлетнего ребенка с клебсиеллезной инфекцией.

К тому же у ваборбактама отмечена избирательная активность по отношению к карбапенемазам: наибольшая против КРС и отсутствие таковой при выработке энтеробактериями ОХА-48 и металло-Zn-карбапенемаз (MBL).

Такая же активность, избирательная и вместе с тем ограниченная, отмечена и у другого ингибитора бета-лактамаз релбактама: хорошая против КРС, низкая против ОХА-48 и отсутствие активности против MBL.

Из группы хорошо известных в педиатрии антисинегнойных ингибитор-защищенных пенициллинов – только уреидопенициллины, особенно пиперациллин/тазобактам активен также против большинства БЛРС-продуцентов энтеробактерий, но имеются только ограниченные данные по применению у новорожденных.

Новый АБ цефтолозан/тазобактам, обладающий как и пиперациллин/тазобактам тем же спектром активности и теми же ограничениями, не одобрен FDA и ЕМА для применения у лиц моложе 18 лет.

По сведениям [6], сульбактам, обладая собственной активностью против *Acinetobacter spp.*, усиливает эффект ампициллина против инфекций, вызванных карбапенем-резистентным *Acinetobacter baumannii*, выигрывая сравнение с колистином. Потенцирование сульбактамом эффекта бета-лактамов АБ в отношении грам – флоры происходит за счет действия на ПСБ-2 этих бактерий, в то время как для пенициллинов и цефалоспоринов мишенью являются ПСБ-1 и ПСБ-3 [20].

Сульбактам входит также в состав препарата цефоперазон/сульбактам, который хорошо себя проявил в свое время [19] при лечении грам – инфекций, вызванных *E. coli* и *K. pneumoniae*. В этой комбинации слабая природная активность цефоперазона против *Acinetobacter*, складываясь с таковой у сульбактама, формирует в итоге высокую активность против этого возбудителя [19, 20]. По этой причине было бы интересно проследить эффективность цефоперазон/сульбактама в новых условиях, в тех случаях, когда *Acinetobacter* является главным патогеном у недоношенных с низкой массой тела и высоким (24%) уровнем смертности [10].

Заключение

В мире отмечается (в разных регионах по-разному) рост влияния грам – инфекции прежде всего в ОРИТ, отделениях онкогематологии и у новорожденных (особенно

недоношенных) с устойчивостью к карбапенемам за счет карбапенемаз различных классов.

Причина этой эволюции видится в усиленном давлении на флору за счет часто неадекватного использования АБ в различных сферах жизнедеятельности человека – сельское хозяйство, врачебная практика, а также в ослаблении санитарного контроля, особенно в развивающихся странах. Из этого должна исходить стратегия сдерживания микробной резистентности.

При выборе стартового АБ следует учитывать данные локального бактериологического мониторинга, а для этого необходимо внедрять методы быстрой идентификации возбудителя и механизмов его устойчивости.

Для успешного лечения MDR грам-инфекций педиатры нуждаются в контролируемых исследованиях новых АБ.

Список литературы / References

1. Стречунский Л. С. Антимикробная резистентность как угроза национальной безопасности. Избранные лекции. XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», Москва, 2005. Стр. 73–84. Strachunsky L. S. Antimicrobial resistance as a threat to national security. Selected Lectures. XII Russian National Congress 'Man and Drug', Moscow, 2005. P. 73–84.
2. Сидоренко С. В. Карбапенемазы энтеробактерий в стационарах Москвы и Санкт-Петербурга. XXI Российская конференция «Современные проблемы и перспективы антимикробной терапии (материалы и методы). 2019, стр. 25–32. Sidorenko S. V. Carbapenemases of Enterobacteriaceae in hospitals of Moscow and St. Petersburg. XXI Russian conference 'Modern problems and prospects of antimicrobial therapy' 2019 (materials and methods) pp. 25–32.
3. Сужаева Л. В., Егорова С. А. Escherichia coli с множественной лекарственной устойчивостью в микробиоте кишечника детей раннего возраста. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2021, т. 23, приложение 1, стр. 41–42. Suzhaeva L. V., Egorova S. A. Escherichia coli with multidrug resistance in the intestinal microbiota of young children. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2021, vol. 23, appendix 1, pp. 41–42.
4. Aguilera-Alonso D., Escosa-García L., Saavedra-Lozano J., Cercenado E., & Baquero-Artigao F. (2020). Carbapenem-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections in Children. Antimicrobial agents and chemotherapy, 64 (3), e02183–19. <https://doi.org/10.1128/AAC.02183-19>
5. Крылова Е. В., Сольтинская И. В., Тимофеева И. А. и соавт. Распространение генов резистентности к пенициллинам, цефалоспорином и колистину среди продуктивных животных и птицы на предприятиях агропромышленного комплекса. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2021, т. 23, приложение 1, стр. 23. Krylova E. V., Soltinskaya I. V., Timofeeva I. A., et al. Distribution of resistance genes to penicillins, cephalosporins and colistin among productive animals and poultry in agroindustrial enterprises. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy 2021, vol. 23, appendix 1, p. 23.
6. Ding Y., Wang Y., Hsia Y., Sharland M., & Heath P. T. (2019). Systematic review of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae causing neonatal sepsis in China. Annals of clinical microbiology and antimicrobials, 18 (1), 36. <https://doi.org/10.1186/s12941-019-0334-9>
7. Berberian G., Brizuela M., Rosanova M. T., Travaglianti M., Mastroianni A., Reijtman V., Fiorilli G., Santa Cruz D., & Castro G. (2019). Multidrug resistant Gram-negative infections in neonatology. Infecciones por bacilos Gram-negativos multiresistentes en neonatología. Archivos argentinos de pediatría, 117 (1), 6–11. <https://doi.org/10.5546/aap.2019.eng.6>
8. Folgore L., Bielicki J., Heath P. T., & Sharland M. (2017). Antimicrobial-resistant Gram-negative infections in neonates: burden of disease and challenges in treatment. Current opinion in infectious diseases, 30 (3), 281–288. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000371>
9. Saporito L., Graziano G., Mescolo F., Amodio E., Insinga V., Rinaudo G., Aleo A., Bonura C., Vitaliti M., Corsello G., Vitale F., Maida C. M., & Giuffrè M. (2021). Efficacy of a coordinated strategy for containment of multidrug-resistant Gram-negative bacteria carriage in a Neonatal Intensive Care Unit in the context of an active surveillance program. Antimicrobial resistance and infection control, 10 (1), 30. <https://doi.org/10.1186/s13756-021-00902-1>

10. Перепелица С. А. Микробиологический мониторинг матери и ребенка в ближайшем послеродовом периоде. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2021, т. 23, приложение 1, стр. 32–33. Perepelitsa S. A. Microbiological monitoring of mother and child in the immediate postpartum period. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2021, vol. 23, appendix 1, pp. 32–33.
11. Яковлев С. В. Предпосылки к изменению подходов к антибактериальной терапии инфекций в ОРИТ. Российская конференция 2019 г. «Современные проблемы и перспективы антимикробной терапии». Материалы конференции, стр. 17–23. Yakovlev S. V. Prerequisites for changing approaches to antibiotic therapy of infections in the ORIT. Russian Conference 2019. Modern problems and prospects of antimicrobial therapy. Conference Proceedings, pp. 17–23.
12. Абдоминальная хирургическая инфекция» Российские национальные рекомендации под редакцией Б. Р. Гнельфанда, А. И. Кириенко, Н. Н. Хачатряна. Москва, 2018. Abdominal surgical infection. Russian National Guidelines edited by B. R. Gnelfand, A. I. Kirienko, N. N. Khachatryan. Moscow, 2018.
13. Хаертынов Х. С., Анохин В. А., Ризванов А. А., Давидюк Ю. Н., Халиулина С. В., Любин С. А., Казакова Ф. М., Сатрутдинов М. А., Фаттахов М. Г. Вирулентность и антибиотикорезистентность изолятов *Klebsiella pneumoniae* у новорожденных с локализованными и генерализованными формами клебсиеллезной инфекции. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018; 63 (5): 139–146. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-139-146> Khaertynov H. S., Anokhin V. A., Rizvanov A. A., Davidiuk Y. N., Khalilullina S. V., Lubin S. A., Kazakova F. M., Satrutdinov M. A., Fattakhov M. G. Virulence and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolates in neonates with localized and generalized forms of *Klebsiella pneumoniae* infection. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2018; 63 (5): 139–146. <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-139-146>
14. Новикова И. Е., Алябьева Н. М., Садеева З. З., Лазарева А. В. Молекулярно-генетическая характеристика полирезистентных штаммов *K. pneumoniae*, выделенных в стационаре Москвы. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2021, т. 23, приложение 1, стр. 31–32. Novikova I. E., Alyabyeva N. M., Sadeeva Z. Z., Lazareva A. V. Molecular genetic characterization of multiresistant strains of *K. pneumoniae* isolated in a Moscow hospital. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2021, vol. 23, appendix 1, pp. 31–32.
15. Korang S. K., Maagaard M., Feinberg J., Perner A., Gluud C., Jakobsen J. C. Quinolones for sepsis. A protocol for a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019; 63: 1113–1123. <https://doi.org/10.1111/aas.13418>
16. Nour I., Eldeglia H. E., Nasef N., Shouman B., Abdel-Hady H., Shabaan A. E. Risk factors and clinical outcomes for carbapenem-resistant Gram-negative late-onset sepsis in a neonatal intensive care unit. *J Hosp Infect*. 2017; 97 (1): 52–58. DOI: 10.1016/j.jhin.2017.05.025.
17. Wang H. C., Liao C. C., Chu S. M., et al. Impacts of Multidrug-Resistant Pathogens and Inappropriate Initial Antibiotic Therapy on the Outcomes of Neonates with Ventilator-Associated Pneumonia. *Antibiotics (Basel)*. 2020; 9 (11): 760. Published 2020 Oct 30. DOI: 10.3390/antibiotics9110760.
18. Рачина С. А., Козлов Р. С., Шаль Е. П., Недорозенюк И. В., Лещенко И. В., Бочанова Е. Н., Кузин В. Б., Можина Л. Н., Жестков А. В., Оськина А. А., Решетько О. В., Бурдинская Ю. В., Ортенберг Э. А., Сулейманов С. Ш. Анализ антибактериальной терапии госпитализированных пациентов с внебольничной пневмонией в различных регионах РФ: уроки многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2009; 11 (1): 66–78. Rachina SA, Kozlov RS, Shal EP, Nedorozenyuk IV, Leshchenko IV, Bochanova EN, Kuzin VB, Mozhdina LN, Zhestkov AV, Oskina AA, Reshetko OV, Burdinskaya EV, Ortenberg EA, Suleimanov S. Sh. Analysis of antibiotic therapy of hospitalized patients with community-acquired pneumonia in different regions of the Russian Federation: lessons from a multicenter pharmacoepidemiological study. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2009; 11 (1): 66–78.
19. Руина О. В., Хазов М. В., Тотмина Т. Б. Роль административных ограничений в оптимизации потребления антибиотиков в хирургическом стационаре. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015, т. 17, № 2, стр. 41. Ruina O. V., Khazov M. V., Totmina T. B. The role of administrative restrictions in optimizing antibiotic consumption in the surgical hospital. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2015, vol. 17, No. 2, p. 41.
20. Spellberg B., Bartlett J. G., Gilbert D. N. The future of antibiotics and resistance. *N Engl J Med*. 2013; 368 (4): 299–302. DOI: 10.1056/NEJMp1215093.
21. Sands K., Carvalho M. J., Portal E., et al. Characterization of antimicrobial-resistant Gram-negative bacteria that cause neonatal sepsis in seven low- and middle-income countries. *Nat Microbiol*. 2021; 6 (4): 512–523. DOI: 10.1038/s41564-021-00870-7.
22. Яковлев В. П., Яковлев С. В. Цефоперазон, цефоперазон/сульбактам. Антибиотики группы цефалоспоринов. Москва, 2008. Yakovlev V. P., Yakovlev S. V. Cefoperazone, cefoperazone/sulbactam. Antibiotics of the group of cephalosporins. Moscow, 2008.
23. Стречунский А. С., Галкин Д. В., Козлов Р. С. Эффективность цефоперазон/сульбактама в терапии бактериального сепсиса: результаты многоцентрового исследования JRIS. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2003, т. 5, № 4, стр. 319–328. Strachunsky L. S., Galkin D. V., Kozlov R. S. Efficiency of cefoperazone/sulbactam in the therapy of bacterial sepsis: results of a multicenter JRIS study. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2003, Vol. 5, No. 4, pp. 319–328.
24. Аветисян Л. П., Чернуха М. Ю. Молекулярные основы антибиотикорезистентности бактерий комплекса В. серасиа. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия 2021, т. 23, приложение 1, стр. 8. Avelitsyan L. P., Chernukha M. Yu. Molecular bases of antibiotic resistance of *B. serasia* complex bacteria. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy* 2021, vol. 23, appendix 1, p. 8.
25. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting [published correction appears in *Am J Infect Control*. 2008 Nov; 36 (9): 655. *Am J Infect Control*. 2008; 36 (5): 309–332.
26. Сидоренко С. В. Проблема антибиотик-резистентности: причины и возможности преодоления. Участковый терапевт. 2014, № 1, стр. 20–21. Sidorenko S. V. The problem of antibiotic resistance: causes and possibilities of overcoming. *The District Therapist*. 2014, No. 1, pp. 20–21.

Статья поступила / Received 17.08.2021

Получена после рецензирования / Revised 28.08.2021

Принята к публикации / Accepted 10.09.2021

Сведения об авторах

Ермилин Алексей Евгеньевич, ассистент¹. E-mail: elixin@list.ru. ORCID: 0000-0001-9026-2255

Теплова Наталья Владимовна, д.м.н., проф., доцент, зав. кафедрой¹. E-mail: teplova.nv@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4259-0945

Постников Сергей Сергеевич, д.м.н., проф.¹. E-mail: elixin@list.ru. ORCID: 0000-0001-8468-6959

Костылева Мария Николаевна, к.м.н., доцент¹, зав. отделением клинической фармакологии². E-mail: kostyleva_m_n@rdkb.ru. ORCID: 0000-0002-7656-1539

Грацианская Анна Николаевна, к.м.н., доцент¹. E-mail: annagrats@rambler.ru

Татаринов Петр Анатольевич, к.м.н., проф.¹, зав. отделением платных услуг³. E-mail: tatarinovpetr@gmail.com

¹Кафедра клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «Российская детская клиническая больница имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ГБУЗ «Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям имени В. Ф. Войно-Ясенецкого Департамента здравоохранения Москвы»

Автор для переписки: Ермилин Алексей Евгеньевич. E-mail: elixin@list.ru.

Для цитирования: Ермилин А. Е., Теплова Н. В., Постников С. С., Костылева М. Н., Грацианская А. Н., Татаринов П. А. Значение грамрезистентной флоры в этиологии нозокомиальных инфекций для определения рациональной антибактериальной терапии. *Медицинский алфавит*. 2021; (32): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-35-40>.

About authors

Ermilin Aleksey E., assistant¹. E-mail: elixin@list.ru. ORCID: 0000-0001-9026-2255

Teplova Natalya V., DM Sci (habil.), professor, associate professor, head of Dept¹. E-mail: teplova.nv@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4259-0945

Postnikov Sergei S., DM Sci (habil.), professor¹. E-mail: elixin@list.ru. ORCID: 0000-0001-8468-6959

Kostyleva Maria N., PhD Med, associate professor¹, head of Dept of Clinical Pharmacology². E-mail: kostyleva_m_n@rdkb.ru. ORCID: 0000-0002-7656-1539

Gratzianskaya Anna N., PhD Med, associate professor¹. E-mail: annagrats@rambler.ru

Tatarinov Petr A., PhD Med, professor¹, head of Dept of Paid Services³. E-mail: tatarinovpetr@gmail.com

¹Department of Clinical Pharmacology, Faculty of Medicine Pirogov Russian National Research Medical University

²Russian Children's Clinical Hospital n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

³Scientific and Practical Centre for Specialized Medical Care for Children n.a. V.F. Voino-Yasenetsky, Moscow, Russia

Corresponding author: Ermilin Aleksey E. E-mail: elixin@list.ru.

For citation: Ermilin A. E., Teplova N. V., Postnikov S. S., Kostyleva M. N., Gratzhianskaya A. N., Tatarinov P. A. Significance of gram-resistant flora in etiology of nosocomial infections in determining rational antibiotic therapy. *Medical alphabef*. 2021; (32):35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-32-35-40>.

