

МИКРОБИОЛОГИЯ

Динамика антибиотикорезистентности в отделениях реанимации и интенсивной терапии детского многопрофильного стационара г. Томска

Лошкова Е.В.^{1,2,5}, Будкин А.В.³, Солнышко А.Л.^{1,2}, Рафикова Ю.С.¹, Терентьева А.А.¹, Янкина Г.Н.¹, Желев В.А.¹, Михалев Е.В.^{1,2}, Люлька Т.С.⁴, Дорошенко И.В.⁴, Быкова Ю.И.⁶, Балакирева А.И.⁶

- ¹ Федеральное Государственное Бюджетное Образовательное Учреждение Высшего Образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Московский тракт, д. 2, Томск, 634050, Россия)
- ² ОГАУЗ «Детская городская больница № 1», (Московский тракт, 4, Томск, 634050, Россия)
- ³ ОГКУЗ «Областной дом ребенка», (К. Маркса, 52, Томск, 634050, Россия)
- ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (ул. Литовская, 2, Санкт-Петербург, 194100, Россия)
- ⁵ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», (ул. Москворечье, 1, Москва, 115522, Россия)
- ⁶ ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», (ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Россия)

Резюме

В настоящей статье проанализирована динамика антибиотикорезистентности *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, колонизирующих различные локусы пациентов, находящихся в тяжелом состоянии и / или имеющих паллиативный статус. Показано увеличение резистентности к антибактериальным препаратам, используемым как в качестве первой линии терапии,

так и в качестве резервных антибиотиков. Ситуация с увеличением антимикробной резистентности требует формулировки микробиологического диагноза при выписке пациента из стационара, микробиологического мониторинга мультирезистентных патогенов после выписки из стационара, в том числе, среди пациентов, имеющих паллиативный статус.

Ключевые слова: воспаление, новорожденные дети, мультирезистентные патогены, антибиотикорезистентность, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*

Для цитирования: Лошкова Е.В., Будкин А.В., Солнышко А.Л., Рафикова Ю.С., Терентьева А.А., Янкина Г.Н., Желев В.А., Михалев Е.В., Люлька Т.С., Дорошенко И.В., Быкова Ю.И., Балакирева А.И. Динамика антибиотикорезистентности в отделениях реанимации и интенсивной терапии детского многопрофильного стационара г. Томска. Архив педиатрии и детской хирургии. 2024; 2(4):35–42. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-4-35-42

Информация об авторах / Information about authors

✉ Лошкова Елена Владимировна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела наследственных и метаболических заболеваний; e-mail: loshkova@rambler.ru

Будкин Александр Владимирович, врач – педиатр паллиативного отделения

Люлька Татьяна Сергеевна, клинический ординатор 2 года обучения по специальности «Неонатология»

Дорошенко Иван Владимирович, клинический ординатор 1 года обучения по специальности «Педиатрия»

Солнышко Андрей Леонидович, к.м.н., доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии; главный врач

Рафикова Юлия Сергеевна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии

Терентьева Алла Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии

Янкина Галина Николаевна, д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии

Желев Виктор Александрович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии

Михалев Евгений Викторович, д.м.н., профессор, кафедры госпитальной педиатрии

Быкова Юлия Игоревна, ассистент, кафедра педиатрии медицинского института

✉ Elena V. Loshkova, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Hereditary and Metabolic Diseases; e-mail: loshkova@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-3043-8674

Aleksandr V. Budkin, MD, Pediatrician, Palliative Care Department; ORCID: 0009-0008-7135-7361

Tatyana S. Lyulka, 2nd year clinical resident in the specialty "Neonatology"; ORCID: 0000-0003-2048-1852

Ivan V. Doroshenko, 1st year clinical resident in the specialty "Pediatrics"; ORCID: 0000-0002-0747-5952

Andrey L. Solnyshko, MD, PhD, Associate Professor, Department of Anesthesiology, Resuscitation and Intensive Care; Chief Physician; ORCID: 0000-0003-0596-635X

Yulia S. Rafikova, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0002-3281-803X

Alla A. Terentieva, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0003-3241-282X

Galina N. Yankina, MD, Professor of the Department of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0001-5792-2012

Viktor A. Zhelev, MD, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0002-2133-665X

Evgeny V. Mikhalev, Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Hospital Pediatrics; ORCID: 0000-0003-4439-151X

Yulia I. Bykova, assistant, Department of Pediatrics, Medical Institute; ORCID: 0009-0004-6162-1190

MICROBIOLOGY

Dynamics of antibiotic resistance in the intensive care and resuscitation departments of the children's multidisciplinary hospital in Tomsk

E.V. Loshkova^{1,2,5}, A.V. Budkin³, T.S. Lyulka⁴, I.V. Doroshenko⁴, A.L. Solnyshko^{1,2}, Yu.S. Rafikova¹, A.A. Terentyeva¹, G.N. Yankina¹, V.A. Zhelev¹, E.V. Mikhalev^{1,2}, Y.I. Bykova⁶, A.I. Balakireva⁶

¹ Siberian state medical University, (2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia)

² Children's City Hospital no 1", (4, Moskovsky tract, 4, Tomsk, 634050, Russia)

³ Regional Children's Home, K. Marksa, (52, Tomsk, 634050, Russia)

⁵ Research Center for Medical Genetics, (1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russia)

⁶ Belgorod National Research University, (85, Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia)

Summary

This article analyzes the dynamics of antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, colonizing various loci of patients in serious condition and / or with palliative status. An increase in resistance to antibacterial drugs used both as first-line therapy and as reserve antibiotics is shown. The situation with

an increase in antimicrobial resistance requires the formulation of a microbiological diagnosis when discharging a patient from the hospital, microbiological monitoring of multiresistant pathogens after discharge from the hospital, including among patients with palliative status.

Key words: inflammation, newborns, multiresistant pathogens, antibiotic resistance, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*

For citation: Loshkova E.V., Budkin A.V., Lyulka T.S., Doroshenko I.V., Solnyshko A.L., Rafikova Yu.S., Terentyeva A.A., Yankina G.N., Zhelev V.A., Mikhalev E.V., Bykova Y.I., Balakireva A.I. Dynamics of antibiotic resistance in the intensive care and resuscitation departments of the children's multidisciplinary hospital in Tomsk. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery*. 2024; 2(4):35–42. doi: 10.31146/2949-4664-apps-2-4-35–42

Актуальность

Наблюдается неуклонный рост устойчивости к анти-микробным препаратам, а также распространенности мультирезистентных патогенов (MRP) в госпитальных условиях, в частности, распространение представителей порядка Enterobacterales, продуцирующих β-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и *Pseudomonas aeruginosa*, продуцирующих карбапенемазы является значимой проблемой для практического здравоохранения [1–8]. Нарастание антибиотикорезистентности имеет значительное количество объективных причин, в том числе, изменение структуры тяжелых патологических состояний, улучшение выживаемости после критических состояний, увеличения количества детей, имеющих паллиативный статус.

Отдельной значимой когортой детей в этом отношении являются дети, имеющие паллиативный статус, для которых в контексте их хронического критического состояния [9] должен фигурировать микробиологический

диагноз, как это предусмотрено для пациентов с заболеваниями, протекающими с хронической инфекцией легких, в частности, с кистозным фиброзом и первичной цилиарной дискинезией [10–12]. Опыт коллег из Китая демонстрирует картину микробиологического мониторинга в 17 детских ОРИТ третьего уровня, объединенных в общую Китайскую сеть надзора за патогенами в ОРИТ. Коллеги провели исследование антибиотикорезистентности в 17 педиатрических ОРИТ за период 2016–2022 гг., проанализировав 2591 штаммов *Klebsiella pneumoniae*. Авторы выявили, что основными местами обнаружения *Klebsiella pneumoniae* были дыхательные пути (71,1%), кровь (8,6%) и мочевыводящие пути (7,1%). Устойчивость *Klebsiella pneumoniae* к пенициллиновым препаратам превысила 90%, а к цефалоспорином – более 50%. Устойчивость к цефоперазону-сульбактаму снизилась с 51,7% до 25,7% и колебалась от 9,1% до 20,8% для

Информация об авторах / Information about authors

Балакирева Алина Игоревна, ассистент, кафедра педиатрии медицинского института

Источник финансирования

Авторы заявляют об отсутствии финансирования

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Alina I. Balakireva, assistant, Department of Pediatrics, Medical Institute; ORCID: 0009–0004–6162–1190

Financing source

Not specified.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest

цефтолозана-тазобактама. Штаммы *Klebsiella pneumoniae*, устойчивые к карбапенемам, составили 32,3%. Устойчивость к имипенему и меропенему снизилась до 33,8% и 40,2%, в то время как к эртапенему увеличилась до 35,2%. Показатели устойчивости к левофлоксацину и амикацину снизились до 25,7% и 9,1%, но остаются высокими и составляют 63,8% для моксифлоксацина и 44,6% для цiproфлоксацина. *Klebsiella pneumoniae* продемонстрировали самые низкие показатели устойчивости к полимиксину В (0,9%), тигециклину (2,2%) и полимиксину Е (3,1%). Ни один штамм *Klebsiella pneumoniae* не был устойчив как к полимиксину В. Однако некоторые штаммы показали корезистентность к меропенему с другими антибиотиками, включая тигециклин (2%), имипенем (16%), амикацин (27%), колистин (37%) и левофлоксацин (41%). Авторы делают заключение о возрастающих показателях лекарственной устойчивости *Klebsiella pneumoniae* в педиатрических ОРИТ в течение последних 7 лет, а также говорят о необходимости использования антибиотиков по строгим показаниям, стратегиях инфекционного контроля и соответствующих комбинаций антибиотиков, что имеет решающее значение на пути контроля и решения этой проблемы [13]. В проведенном исследовании отмечается нарастание резистентности *Klebsiella pneumoniae* к цефалоспорином 3 поколения и 3-х кратное увеличение частоты устойчивости к азтреонаму.

Еще одна проблема заключается в широких различиях стандартов лечения при сепсисе у новорожденных и детей раннего возраста, и использовании множества комбинаций антибиотиков, количество которых по данным крупного исследования Джеймса Нила Рассела и его коллег составило более 200, которые продемонстрировали также значительные отклонения от схем, рекомендованных ВОЗ, и частую смену антибактериальных препаратов [14].

Наличие актуальных данных частоты распространения антибиотикорезистентных штаммов и их структуры в отдельно взятых учреждениях здравоохранения позволяет оптимизировать существующие схемы антибактериальной терапии на этапе оказания специализированной медицинской помощи, наличие микробиологического диагноза у пациента, выписанного на амбулаторный этап, поможет оптимизировать назначение антибиотиков в поликлиниках.

Интересное по своему дизайну исследование эпидемиологии антибиотикорезистентности преследовало цель изучить антибиотикорезистентность бактерий у детей и новорожденных в возрасте до 14 лет по всему Китаю с 2014 по 2017 год и сравнить её с другими возрастными группами взрослых и пожилых людей [15]. Было показано,

что доли грамположительных бактерий среди штаммов, выделенных у детей и новорожденных, были выше, чем у групп взрослых и пожилых людей, составили 42,6%, 44,3%, 45,8% и 45,5% соответственно, в течение анализируемых четырех лет. Пятью основными видами грамположительных бактерий были *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, коагулазоотрицательные стафилококки, *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*. Среди грамотрицательных бактерий основными видами были *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter baumannii*. Доля бактерий, выделенных из мочи, у детей и новорожденных (6,1%–7,1%) была ниже, чем у взрослых и пожилых, в то время как доля бактерий, выделенных из мокроты (49,2%–52,8%) и крови (11,4%–13,8%), была выше, чем у взрослых. Распространенность цефотаксим-резистентных *E. coli* и *K. pneumoniae* снизилась с 58,3% до 52,0% и с 51,2% до 45,0% соответственно. Распространенность имипенем-резистентных *E. coli* и *K. pneumoniae* увеличилась с 1,2% до 1,9% и с 5,6% до 8,8% соответственно. Распространенность имипенем-резистентных *P. aeruginosa* увеличилась с 11,0% до 12,4%, однако распространенность имипенем-резистентных *A. baumannii* снизилась с 27,2% до 24,6%. Распространенность метициллин-резистентных *S. aureus* увеличилась с 27,5% до 29,5%. Распространенность ванкомицин-резистентных *E. faecalis*/*E. faecium* снизилась с 0,6% до 0,2% и с 0,9% до 0,3% соответственно. Доля пенициллин-резистентных *S. pneumoniae*, полученных не из спинномозговой жидкости, снизилась с 5,1% до 2,7% [15]. Проведенное исследование еще раз подтверждает «уникальность» антимикробной резистентности в отдельно взятых когортах, возрастных периодах и учреждениях здравоохранения.

Таким образом, изучение структуры изолятов бактерий, которые колонизируют пациентов, находящихся в тяжелом клиническом состоянии и получающих интенсивную терапию является важной задачей для учреждений здравоохранения с анализом их резистентности к антибиотикам в сравнительных, проспективных исследованиях, поскольку невозможно эмпирически прогнозировать антибиотикорезистентность в отдельно взятых отделениях и больницах.

Цель исследования: оценить динамику антибиотикорезистентности штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa*, выделенных у детей, получавших лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии для новорожденных и детей старшего возраста, а также в паллиативном отделении за периоды 2015–2019 гг. (I период) и 2020–2023 гг. (II период).

Материалы и методы

Проанализировано 784 законченных случая в стационаре II уровня оказания специализированной медицинской помощи (детская многопрофильная клиническая больница г. Томска), медиана (Me) возраста детей составила 1,2 (0,2–4,6) года. Пациенты находились на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) (345 случаев, 44,0%), отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) для детей старше 1 месяца жизни (358 случаев, 45,7%), в паллиативном отделении для детей (81 случай, 10,3%).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 26, с определением среднего значения (M) $\pm$ стандартного отклонения (SD) или медианы (Me) (интерквартильный размах)/(Q1–Q3), с использованием критерия Манна-Уитни, критерия Хи-квадрат, критерия Краскела-Уоллиса, точного критерия Фишера, различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Рисунок 1.

Характеристика проанализированных высевов и локусов, n, %

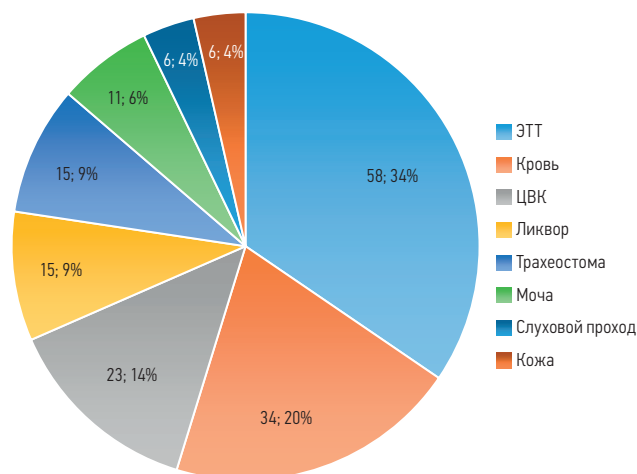
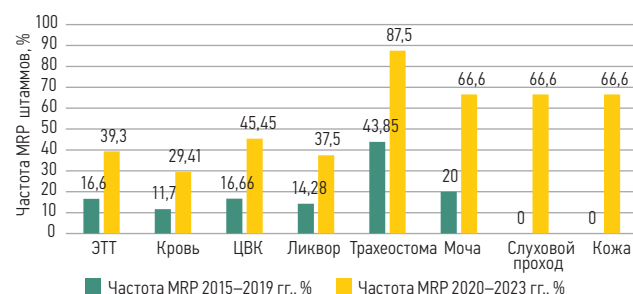


Рисунок 2.

Динамика частоты высева мультирезистентных бактериальных патогенов за период 2015–2023 гг.



Результаты

Проанализировано 336 положительных высевов в следующих видах биоматериала: аспират эндотрахеальной трубки (ЭТТ) – 116 (34,6%) высевов, кровь – 64 (20,2%) посева, центральный венозный катетер (ЦВК) 46 (13,7%) посева, ликвор – 30 (8,9%) высевов, трахеостома – 30 (8,9%) высевов, моча – 22 (6,5%) высевов, слуховой проход – 12 (3,6%) высевов, кожные покровы – 12 (3,6%) высевов (рис. 1, табл. 1).

Показано, что из 116 штаммов, колонизировавших ЭТТ в течение всего периода наблюдения 10 штаммов (16,6%) были MRP в период 2015–2018 гг. (*Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*), в динамике частота MRP выросла до 39,3% в период 2020–2023 гг. ($p < 0,05$). Среди 68 штаммов, выделенных из крови за весь период 2015–2023 гг. (*Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis*) 4 штамма (11,7%) имели характеристики MRP в I периоде, частота их выделения выросла более чем в 2 раза во II периоде. Среди 46 штаммов, колонизирующих ЦВК – 4 (16,7%) были MRP (*Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*) в I периоде, в динамике частота MRP выросла до 45,5% во II периоде. Среди 30 штаммов, выделенных из ликвора, 14,3% оказались MRP в I периоде, и их частота возросла до 37,5% во II периоде ($p < 0,05$). У носителей трахеостом в I периоде 43,8% штаммов

Таблица 1

Количество мультирезистентных штаммов в динамике наблюдения 2015–2023 гг, n, %

Локус	Число штаммов 2015–2019 (I период), n	MRP 2015–2019, n	%	Число штаммов 2020–2023 (II период), n	MRP 2020–2023, n	%	p-значимость
ЭТТ	60	10	16,6	56	22	39,3	< 0,05
Кровь	34	4	11,7	34	10	29,41	< 0,05
ЦВК	24	4	16,66	22	10	45,45	< 0,01
Ликвор	14	2	14,28	16	6	37,5	< 0,05
Трахеостома	14	6	43,85	16	14	87,5	< 0,05
Моча	10	2	20	12	8	66,6	< 0,01
Слуховой проход	6	0	0	6	4	66,6	< 0,01
Кожа	6	0	0	6	4	66,6	< 0,01

Таблица 2

	Число штаммов всего	Число штаммов 2015–2019 (I период), n	MRP 2015–2019, n	%	Число штаммов 2020–2023 (II период), n	MRP 2020–2023, n	%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	148	72	20	27,7	76	36	47,36
<i>Escherichia coli</i>	84	40	6	30	44	20	45,45
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	80	36	8	22,22	44	18	40,9
<i>Acinetobacter baumannii</i>	24	8	2	25	16	6	37,5
Все бактерии	336	156	36	23,07	180	80	44,44

были MRP, в динамике их частота увеличилась до 87,5% (Таблица 1). В моче частота MRP штаммов увеличилась более чем в 3 раза. Из слухового прохода и кожных покровов выделено 66,6% MRP штаммов во II периоде, в 2015–2019 гг. MRP не было выявлено (рис. 2).

На следующем этапе была проанализирована частота резистентности к отдельным бактериям (табл. 2).

Так, в период 2015–2019 гг. частота резистентности *Klebsiella pneumoniae* к цефотаксиму составила 27,7%, цефтазидиму – 22,2%, цефепиму и азтреонаму – 16,6%. Продукция β -лактамаз расширенного спектра (extended-spectrum β -lactamase, ESBL) выявлена у 16,6% изолятов *Klebsiella pneumoniae*.

В период 2020–2023 гг. частота резистентности *Klebsiella pneumoniae* значимо возросла ко всем антибиотикам, в частности, к цефотаксиму, цефтазидиму и цефепиму увеличилась в 1,8 раза, к меропенему в 2 раза, азтреонаму в 3,4 раза. Продукция β -лактамаз расширенного спектра (ESBL) выявлена возросла в 2,5 раза, (рис. 3).

Escherichia coli в период 2015–2019 гг. была резистентна к цефотаксиму, цефтазидиму и цефепиму в 20% случаев, к амоксициллину/клавуланату частота резистентности составляла 30%, к ципрофлоксацину – 10%, к ко-тримоксазолу – 30%, к эртапенему – 10%. В динамике в период 2020–2023 гг. антибиотикорезистентность

штаммов *Escherichia coli* стала значимо выше ко всем анализируемым препаратам, наибольший рост резистентности зарегистрирован к цефотаксиму, амоксициллину/клавуланату и ко-тримоксазолу (рис. 4).

Частота резистентности *Pseudomonas aeruginosa* с 2015–2019 гг. по 2020–2023 гг. значимо увеличилась к рассматриваемым препаратам, обращает внимание 3-х кратное и более нарастание устойчивости к азтреонаму, ципрофлоксацину, тикарциллину/клавуланату (рис. 5).

Обсуждение

Распространенность *Klebsiella pneumoniae*, которая является часто встречающимся оппортунистическим грамотрицательным патогеном, вызывающим как внебольничные, так и внутрибольничные инфекции, постепенно увеличивается по всему миру [16]. *Klebsiella pneumoniae* является представителем порядка Enterobacterales и одним из основных госпитальных возбудителей, антибиотикорезистентность которого растет стремительными темпами [16–18]. Особого внимания заслуживают вспышки, ассоциированные с *Klebsiella pneumoniae* в отделениях для новорожденных и педиатрических отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Растущее использование инвазивных терапевтических процедур, особенно при выхаживании недоношенных новорожденных, назначение иммунодепрессантов, гормональной терапии и антибиотиков широкого спектра действия в значительной степени способствует росту распространенности и лекарственной устойчивости *K. pneumoniae* [18–23]. Согласно имеющимся данным, уровень смертности среди лиц, инфицированных карбапенем-резистентными штаммами *Klebsiella pneumoniae*, составляет 42,1% [24]. Для решения проблемы надзора за устойчивостью к противомикробным препаратам у пациентов в отделениях интенсивной терапии необходим постоянный микробиологический мониторинг, причем с ориентацией не только на стационары, оказывающие высокотехнологичную медицинскую помощь, но и за их пределами на амбулаторном этапе.

Escherichia coli является одним из наиболее распространенных патогенов, вызывающих неонатальные инфекции. В последнее время заболеваемость и лекарственная устойчивость *E. coli* возросли, что представляет серьезную угрозу здоровью новорожденных [19, 25]. По результатам мультилокусного последовательного типирования штаммов *E. coli*, полученных от младенцев, поступивших в отделения интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) на территории всего Китая (370 штаммов), было выявлено, что общий уровень резистентности составил 82,68%, с самым высоким уровнем у триметоприма/сульфаметоксазола (55,68%), за которым следует цефотаксим (46,22%). Коэффициент множественной резистентности составил 36,74%, 132 штамма (35,68%) имели фенотип, секретирующий ESBL, 5 штаммов (1,35%) были нечувствительны к протестированным карбапенемным антибиотикам и являлись продуцентами карбапенемаз. Уровни устойчивости *E. coli*, выделенной из разных очагов инфекции, различались, так, уровень устойчивости штаммов, полученных из мокроты, был значимо выше к β -лактамам и тетрациклинам [25]. В исследовании, проведенном на базе многопрофильного стационара г. Томска, являющегося учреждением второго

Рисунок 3.

Изменение частоты резистентности *Klebsiella pneumoniae* за период 2015–2023 гг., %

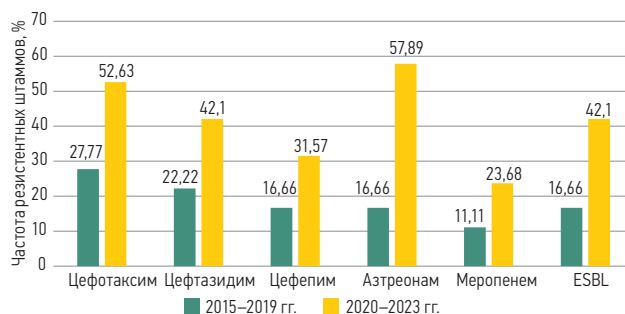


Рисунок 4.

Изменение частоты резистентности *Escherichia coli* за период 2015–2023 гг., %

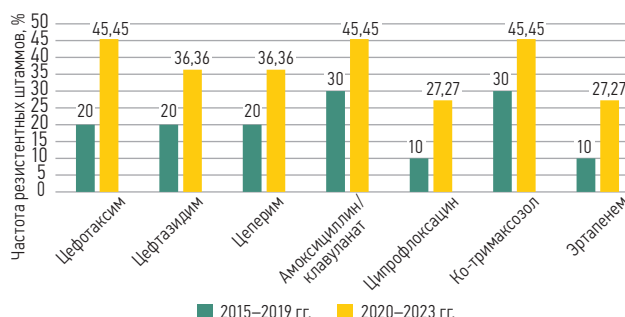
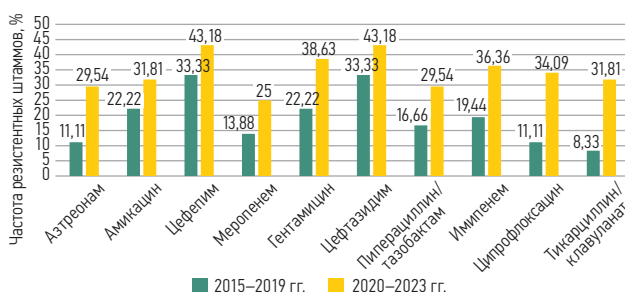


Рисунок 5.

Изменение частоты резистентности *Pseudomonas aeruginosa* за период 2015–2023 гг., %



уровня оказания специализированной медицинской помощи, выявлен 2-х кратный рост устойчивости *E. coli* к цефотаксиму и в 1,5 раза увеличилась устойчивость к амоксициллину/клавуланату, эти антибактериальные препараты чаще всего назначаются на этапе стационара и ОРИТ в качестве терапии первой линии.

Джеймс Нил Рассел и коллеги включили в свое исследование младенцев с сепсисом в период с 2018 по 2020 год в 19 центрах из 11 стран (в основном Азии и Африки). Всего было обследовано 3204 ребенка со средней массой тела при рождении 2500 г (IQR от 1400 до 3000) и постнатальным возрастом 5 дней (IQR от 1 до 15). У 3141 ребенка было назначено 206 различных эмпирических комбинаций антибиотиков, которые были разделены на 5 групп на основе классификации AWARe Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). 25,9% (n=814) детей начали лечение цефалоспорином второго поколения (цефотаксим/цефтриаксон) (группа 2). Самая большая группа (34,0%, n = 1068) начала режим, обеспечивающий частичный охват ESBL и антипсевдомонадное действие

(пиперацillin-тазобактам, цефтазидим или фторхинолон) (группа 3), 18,0% (n = 566) начали прием карбапенема (меропенем/имипенем), (группа 4), 1,8% (n = 57) антибиотика резерва (колистин), (группа 5). Среди 728/2880 (25,3%) стартовые схемы оказались неэффективными и был назначен карбапенем, в большинстве случаев (n = 480; 65,9%) основанием для назначения карбапенемов явилось ухудшение клинического состояния. У 564 из 3195 детей (17,7%) были положительными бактериологические посевы крови, из них среди 62,9% (n = 355) пациентов диагностирован высеv граммотрицательных бактерий, преимущественно *Klebsiella pneumoniae* (n = 132) и *Acinetobacter spp.* (n = 72). Обе бактерии были устойчивы к схемам, рекомендованным ВОЗ, и к карбапенемам в 43 (32,6%) и 50 (71,4%) случаях соответственно. На долю MRSA пришлось 33 (61,1%) из 54 изолятов *Staphylococcus aureus* [14].

Pseudomonas aeruginosa является основной причиной внутрибольничных инфекций, особенно у пациентов с ослабленным иммунитетом, и связана со значительной заболеваемостью и смертностью [26, 27]. Растущая во всем мире заболеваемость карбапенем-резистентной *P. aeruginosa* (carbapenem-resistant *P. aeruginosa*, CRPA) вызывает большую обеспокоенность, поскольку инфекции, вызванные такими полирезистентными организмами, часто оставляют крайне мало вариантов для назначения и комбинаций антибактериальных препаратов [28]. Устойчивость *P. aeruginosa* к карбапенемам может быть обусловлена рядом механизмов, включая дефекты проницаемости, продукцию карбапенемаз и сверхэкспрессию генов, кодирующих эффлюксные насосы [29,30]. Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что инфекции CRPA преимущественно связаны с клонами высокого риска, продуцирующими карбапенемазы вместе с другими генами бета-лактамаз, в дополнение к обладанию другими механизмами устойчивости, не связанными с β-лактамазами [28,31]. В нашем исследовании резистентность *P. aeruginosa* к меропенему возросла в 1,8 раза за период наблюдения, к имипенему в 1,9 раза, что было связано с продукцией карбапенемаз.

Santerre Henriksen A в своем исследовании выявили как критический уровень устойчивости к карбапенемам,

так и потенциально эффективные новые препараты и схемы [32]. Неферментирующие граммотрицательные изоляты были собраны у госпитализированных пациентов из 49 центров в 6 европейских странах в период с 1 января 2020 года по 31 декабря 2020 года и прошли тестирование на восприимчивость к цефидероколу и комбинациям ингибиторов β-лактама/β-лактамазы. Устойчивые к меропенему (МИК >8 мг/л) и восприимчивые к цефидероколу изоляты были проанализированы с помощью ПЦР, а устойчивые к цефидероколу изоляты были проанализированы с помощью полногеномного секвенирования для выявления механизмов резистентности. Всего был собран 1451 изолят (950 *P. aeruginosa*; 501 *Acinetobacter spp.*), в основном из дыхательных путей (42,0% и 39,3% соответственно). Чувствительность к цефидероколу была выше, чем к комбинациям бета-лактамов с ингибиторами β-лактамаз против *P. aeruginosa* (98,9% против 83,3% –91,4%) и *P. aeruginosa*, устойчивым к меропенему (n = 139; 97,8% против 12,2% –59,7%), комбинациям ингибиторов β-лактама/β-лактамазы (93,6% –98,1% против 10,7% –71,8%), а также к меропенему и цефтазидиму-авибактаму (96,7% против 5,0%–45,0%) или цефтолозана-тазобактаму (98,4% против 8,1%–54,8%) соответственно. Среди меропенем-резистентных *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* наиболее распространенными генами β-лактамаз были металло-β-лактамазы [30/139; blaVIM-2 (15/139)] и оксациллиназы [215/227; blaOXA-23 (194/227)] соответственно. Приобретенные гены β-лактамазы были выявлены у 1/10 и 32/38 цефидерокол-резистентных *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, а *rigA*-подобные или *riuA* мутации у 10/10 и 37/38 соответственно [32]. Исследование продемонстрировало высокую чувствительность неферментирующих микроорганизмов к цефидероколу (в РФ не зарегистрирован) и отсутствие перекрестной резистентности между цефидероколом и комбинациями β-лактама/ингибитора β-лактамазы, за исключением сульбактама-дурлобактама. Эти результаты дают представление о терапевтических вариантах для инфекций, вызванных резистентными *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* и показывают важность ранней оценки эффективности новых антибактериальных препаратов.

Выводы:

1. Обязательной является формулировка микробиологического диагноза при выписке пациента из стационара, если была зарегистрирована колонизация или инфекция, вызванная бактериями с антибиотикорезистентностью, с указанием локуса высева.
2. Необходима организация долгосрочного наблюдения за детьми, имевшими MRP-инфекцию/колонизацию и проведение локального (1 раз в год) анализа микробного пейзажа (пациент-палата-персонал), а также антибиотикорезистентности внутри учреждения, с внедрением алгоритма диагностики инфекционно-воспалительных

- заболеваний и назначения стартовой АБТ в ОРИТН и ОРИТ и адаптация «третьей ступени» под индивидуальные особенности профиля антибактериальной резистентности внутри отделений.
3. Наблюдается неуклонный рост резистентности к основным антибиотикам, используемым в схемах эскалационной терапии для госпитальных возбудителей (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), циркулирующих в детских отделениях реанимации и интенсивной терапии, а также у детей, имеющих паллиативный статус.

Вклад авторов

Е.В. Лошкова – научная концепция публикации, структурирование материала, написание статьи, обсуждение рукописи и проверка содержания, окончательное утверждение рукописи для публикации

А.В. Будкин – обсуждение рукописи

А.Л. Солнышко – обсуждение рукописи

Ю.С. Рафикова – обсуждение рукописи

А.А. Терентьева – обсуждение рукописи

Г.Н. Янкина – обсуждение рукописи

В.А. Желев – обсуждение рукописи

Е.В. Михалев – обсуждение рукописи

Т.С. Люлька – техническое редактирование и обсуждение

И.В. Дорошенко – техническое редактирование и обсуждение

Быкова Юлия Игоревна – техническое редактирование и обсуждение

Балакирева Алина Игоревна – техническое редактирование и обсуждение

Contribution of the authors

Elena V. Loshkova – scientific concept of the publication, structure, writing, discussion of the manuscript and verification of the content, final approval of the manuscript for publication.

Alexander V. Budkin – discussion of the manuscript.

Andrey L. Solnyshko – discussion of the manuscript.

Yulia S. Rafikova – discussion of the manuscript, technical editing.

Alla A. Terenteva – discussion of the manuscript.

Galina N. Yankina – discussion of the manuscript.

Victor A. Zhelev – discussion of the manuscript.

Evgeniy V. Mikhalev – discussion of the manuscript.

Tatiana S. Liulka – research and data analysis, structure, writing, technical editing.

Ivan V. Doroshenko – research and data analysis, structure, writing, drawing preparation, technical editing.

Yulia I. Bykova – research and data analysis, structure, writing, technical editing.

Alina I. Balakireva – research and data analysis, structure, writing, technical editing.

Литература | References

- Endale H., Mathewos M., Abdeta D. Potential Causes of Spread of Antimicrobial Resistance and Preventive Measures in One Health Perspective-A Review. *Infect Drug Resist.* 2023 Dec 8;16:7515–7545. doi: 10.2147/IDR.S428837.
- Yin L., Wu N., Yan G. et al. Carbapenem-resistant gram-negative bacterial prevention practice in nosocomial infection and molecular epidemiological characteristics in a pediatric intensive care unit. *Heliyon.* 2023 Aug 6;9(8): e18969. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e18969.
- Guo Y., Han R., Jiang B., Ding L., Yang F., Zheng B., Yang Y., Wu S., Yin D., Zhu D., Hu F.; China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) Study Group. In Vitro Activity of New β -Lactam- β -Lactamase Inhibitor Combinations and Comparators against Clinical Isolates of Gram-Negative Bacilli: Results from the China Antimicrobial Surveillance Network (CHINET) in 2019. *Microbiol Spectr.* 2022 Aug 31;10(4): e0185422. doi: 10.1128/spectrum.01854–22.
- Sader H.S., Mendes R.E., Duncan L.R., Carvalhaes C.G., Castanheria M. Antimicrobial activity of cefepime/zidebactam (WCK 5222), a β -lactam/ β -lactam enhancer combination, against clinical isolates of Gram-negative bacteria collected worldwide (2018–19). *J Antimicrob Chemother.* 2022 Sep 30;77(10):2642–2649. doi: 10.1093/jac/dkac233.
- Scoffone V.C., Barbieri G., Irudal S., Trespidi G., Buroni S. New Antimicrobial Strategies to Treat Multi-Drug Resistant Infections Caused by Gram-Negatives in Cystic Fibrosis. *Antibiotics (Basel).* 2024 Jan 11;13(1):71. doi: 10.3390/antibiotics13010071.
- Marner M., Kolberg L., Horst J. et al. Antimicrobial Activity of Ceftazidime-Avibactam, Ceftolozane-Tazobactam, Cefiderocol, and Novel Darobactin Analogs against Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Isolates from Pediatric and Adolescent Cystic Fibrosis Patients. *Microbiol Spectr.* 2023 Feb 14;11(1): e0443722. doi: 10.1128/spectrum.04437–22.
- Sid Ahmed M.A., Hamid J.M., Hassan A.M.M., Abu Jarir S., Bashir Ibrahim E., Abdel Hadi H. Phenotypic and Genotypic Characterization of Pan-Drug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Isolated in Qatar. *Antibiotics (Basel).* 2024 Mar 19;13(3):275. doi: 10.3390/antibiotics13030275.
- Ding L., Shen S., Chen J., Tian Z., Shi Q., Han R., Guo Y., Hu F. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase variants: the new threat to global public health. *Clin Microbiol Rev.* 2023 Dec 20;36(4): e0000823. doi: 10.1128/cmr.00008–23.
- Loshkova E.V., Solnyshko A.L., Lyamin A.V. et al. Chronic critical patient in pediatrics: microbiological “portrait” and problems of antibiotic resistance. *Archives of Pediatrics and Pediatric Surgery.* 2024;2(1):24–46. (In Russ.) doi: 10.31146/2949–4664-apps-2–1–24–46.
- Лошкова Е.В., Солнышко А.Л., Лямин А.В. и др. Хронический критический пациент в педиатрии: микробиологический «портрет» дыхательной системы и проблемы антибиотикорезистентности. *Архив педиатрии и детской хирургии.* 2024;2(1):24–46. doi: 10.31146/2949–4664-apps-2–1–24–46.
- De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020; 109(5): 893–899. doi: 10.1111/apa.15155.
- [Clinical guidelines «Cystic fibrosis (mucoviscidosis)»]. 2023. (in Russ.) Available at: <https://mukoviscidosis.orgdoc/%D0%A0%D0%A0372.pdf> (Accessed: 05.05.2024)
- Kondratyeva E.I., Avdeev S.N., Mizernitskiy Yu.L. et al. Primary ciliary dyskinesia: review of the draft clinical guidelines, 2022. *PULMONOLOGIYA.* 2022;32(4):517–538. (In Russ.) doi: 10.18093/0869–0189–2022–32–4–517–538.
- Кондратьева Е.И., Авдеев С.Н., Мизерницкий Ю.Л. и др. Первичная цилиарная дискинезия: обзор проекта клинических рекомендаций 2022 года. *Пульмонология.* 2022;32(4):517–538. doi: 10.18093/0869–0189–2022–32–4–517–538.
- Fan P., Fu P., Liu J., Wang C., Zhang X., Wang Y., Zhang Y., Zhu T., Zhang C., Lu G., Yan G.; China Paediatric Intensive Care Unit Pathogen Surveillance Network (CHIPS) Study Group; Members and affiliations of China Paediatric Intensive care Unit Pathogen Surveillance Network (CHIPS). Monitoring of *Klebsiella pneumoniae* Infection and Drug Resistance in 17 Pediatric Intensive Care Units in China from 2016 to 2022. *Infect Drug Resist.* 2024 Sep 23;17:4125–4136. doi: 10.2147/IDR.S475720.
- Russell N.J., Stöhr W., Plakkal N. et al. Patterns of antibiotic use, pathogens, and prediction of mortality in hospitalized neonates and young infants with sepsis: A global neonatal sepsis observational cohort study (NeoOBS). *PLoS Med.* 2023 Jun 8;20(6): e1004179. doi: 10.1371/journal.pmed.1004179.
- China Antimicrobial Resistance Surveillance System. [Surveillance of bacterial resistance in children and newborns across China from 2014 to 2017]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2018 Oct 30;98(40):3279–3287. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.isn.0376–2491.2018.40.013.

16. Wang J., Zhang H., Yan J., Zhang T. Literature review on the distribution characteristics and antimicrobial resistance of bacterial pathogens in neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Mar;35(5):861–870. doi: 10.1080/14767058.2020.1732342.
17. Pinto Jimenez C.E., Keestra S., Tandon P., Cumming O., Pickering A.J., Moodley A., Chandler C.I.R. Biosecurity and water, sanitation, and hygiene (WASH) interventions in animal agricultural settings for reducing infection burden, antibiotic use, and antibiotic resistance: a One Health systematic review. *Lancet Planet Health.* 2023 May;7(5): e418–e434. doi: 10.1016/S2542–5196(23)00049–9.
18. Cui Q., Wang C., Wang Q., Qin J., Li M., Ding B., Shen Z. Ceftazidime/Avibactam Resistance in Carbapenemase-Producing *Klebsiella pneumoniae*. *Emerg Infect Dis.* 2023 Nov;29(11):2398–2400. doi: 10.3201/eid2911.230830.
19. Wang J., Zhang H., Yan J., Zhang T. Literature review on the distribution characteristics and antimicrobial resistance of bacterial pathogens in neonatal sepsis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022 Mar;35(5):861–870. doi: 10.1080/14767058.2020.1732342.
20. China Antimicrobial Resistance Surveillance System. [Surveillance of bacterial resistance in children and newborns across China from 2014 to 2017]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2018 Oct 30;98(40):3279–3287. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376–2491.2018.40.013.
21. Slocker-Barrio M., López-Herce-Cid J., Bustinza-Arriortúa A. et al. On Behalf Of The Pediatric-Envin-Helics Study Group. Increase in Incidence Rates and Risk Factors for Multidrug Resistant Bacteria in Septic Children: A Nationwide Spanish Cohort Study (2013–2019). *Antibiotics (Basel).* 2023 Nov 14;12(11):1626. doi: 10.3390/antibiotics12111626.
22. Saporito L., Graziano G., Mescolo F., Amodio E. et al. 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. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2021 Feb 4;10(1):30. doi: 10.1186/s13756–021–00902–1.
23. Quirino A., Cicino C., Scarlata G.G.M. et al. Prevalence of Colonization with Multidrug-Resistant Bacteria: Results of a 5-Year Active Surveillance in Patients Attending a Teaching Hospital. *Antibiotics (Basel).* 2023 Oct 10;12(10):1525. doi: 10.3390/antibiotics12101525.
24. Xu L., Sun X., Ma X. Systematic review and meta-analysis of mortality of patients infected with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2017;16:18. doi: 10.1186/s12941–017–0191–3.
25. Xiao R., Li Y., Liu X. et al. Antibiotic susceptibility of *Escherichia coli* isolated from neonates admitted to neonatal intensive care units across China from 2015 to 2020. *Front Cell Infect Microbiol.* 2023 May 22;13:1183736. doi: 10.3389/fcimb.2023.1183736.
26. Findlay J., Raro O.H.F., Poirel L., Nordmann P.; NARA Network. Molecular analysis of metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* in Switzerland 2022–2023. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2024 Mar;43(3):551–557. doi: 10.1007/s10096–024–04752–8.
27. Tenover F.C., Nicolau D.P., Gill C.M. Carbapenemase-producing *Pseudomonas aeruginosa* – an emerging challenge. *Emerg Microbes Infect.* 2022;11(1):811–814. doi: 10.1080/22221751.2022.2048972.
28. Del Barrio-Tofiño E., López-Causapé C., Oliver A. *Pseudomonas aeruginosa* epidemic high-risk clones and their association with horizontally-acquired β -lactamases: 2020 update. *Int J Antimicrob Agents.* 2020;56(6):106196. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106196.
29. Li H., Luo Y.F., Williams B.J., Blackwell T.S., Xie C.M. Structure and function of OprD protein in *Pseudomonas aeruginosa*: from antibiotic resistance to novel therapies. *Int J Med Microbiol.* 2012;302(2):63–68. doi: 10.1016/j.ijmm.2011.10.001.
30. Horcajada J.P., Montero M., Oliver A. et al. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clin Microbiol Rev.* 2019;32(4): e00031–e00019. doi: 10.1128/CMR.00031–19.
31. Hujer A.M., Marshall S.H., Mack A.R. et al. Transcending the challenge of evolving resistance mechanisms in *Pseudomonas aeruginosa* through β -lactam-enhancer-mechanism-based cefepime/zidebactam. *mBio.* 2023 Oct 27;14(6): e0111823. doi: 10.1128/mbio.01118–23.
32. Santerre Henriksen A., Jeannot K., Oliver A., Perry J.D., Pletz M.W., Stefani S., Morrissey I., Longshaw C.; ARTEMIS Study Investigators. In vitro activity of cefiderocol against European *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter* spp., including isolates resistant to meropenem and recent β -lactam/ β -lactamase inhibitor combinations. *Microbiol Spectr.* 2024 Apr 2;12(4): e0383623. doi: 10.1128/spectrum.03836–23.

NZMHU

