



© МИРОНОВ А.Ю., МИРОНОВА А.В., 2025

Миронов А.Ю.^{1,3}, Миронова А.В.^{1,2}

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ГОСПИТАЛЬНЫХ ШТАММОВ *ESCHERICHIA COLI*, ВЫДЕЛЕННЫХ ИЗ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ, С РАНЖИРОВАНИЕМ АНТИМИКРОБНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО КЛАССИФИКАЦИИ AWARE

¹ФБУН Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г. Н. Габричевского Роспотребнадзора, 125212, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, 105203, г. Москва, Россия;

³Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА, 115682, г. Москва, Россия

Сепсис является десятой по частоте причиной смертности в мире, возбудителем 17% случаев тяжёлого сепсиса является *Escherichia coli*. Клиническое значение имеет высокая распространённость устойчивости госпитальных штаммов *E. coli* к цефалоспорином III-IV поколений, главным образом вследствие распространения β -лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС). Рост антибиотикорезистентности и увеличение глобального потребления антимикробных препаратов (АМП) стало одной из причин внедрения ВОЗ новой классификации АМП - «Access, Watch, Reserve» (AWaRe).

Цель исследования: оценка динамики антимикробной резистентности штаммов *E. coli*, выделенных из крови пациентов многопрофильного стационара города Москвы с ранжированием АМП по классификации «AWaRe».

Результаты. Доля штаммов *E. coli* со множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) составляла 45,5%. Штаммы *E. coli* демонстрировали высокую резистентность к АМП группы Access: к классу пенициллинов и цефалоспоринов I поколения на уровне 62,7%-76,8%, к сульфаниламидам - до 84,0%. Резистентность к ингибитор-защищённым пенициллинам составила 49,2%. Наибольший потенциал чувствительности показан к амикацину - 3,2% устойчивых штаммов в 2021 году и 10,6% - в 2023 году. Отмечен высокий уровень резистентности *E. coli* к АМП из группы Watch: к цефалоспорином II поколения (цефуроксим) - 76,1%, к цефтазидиму (III поколение) - 66,9%, к цефалоспорином IV поколения - от 38,0% до 44,1%. Нечувствительность к ципрофлоксацину варьировалась от 46,0% до 71,2%. Среди АМП группы Watch наиболее эффективны карбапенемы и пиперациллин-тазобактам, из группы Reserve - цефтазидим/авибактам и азтреонам/авибактам. Fosфомицин и тигециклин обладали высокой активностью *in vitro*. Тяжёлый сепсис с полиорганной недостаточностью у пациентов с бактериемией, вызванной *E. coli*, развился в 10,7% случаев, среди которых 5,8% закончились летальным исходом.

Обсуждение. Высокий уровень выделения БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* (66,9%) не позволяет использовать для эмпирической терапии инфекций кровотока цефалоспорины и фторхинолоны. АМП выбора в данном случае являются карбапенемы и комбинации β -лактамов с ингибиторами β -лактамаз.

Заключение. Отмечается рост частоты резистентности к большинству АМП из группы Access, за исключением амикацина. Наиболее активными в отношении *E. coli* остаются АМП группы Watch - класс карбапенемов и пиперациллин-тазобактам и группы Reserve - цефтазидим авибактам.

Ключевые слова: *Escherichia coli*; чувствительность к антимикробным препаратам; ИСМП; бактериемия; классификация AWaRe

Для цитирования: Миронов А.Ю., Миронова А.В. Резистентность госпитальных штаммов *Escherichia coli*, выделенных из крови пациентов, с ранжированием антимикробных препаратов по классификации AWaRe. Клиническая лабораторная диагностика. 2025; 70 (1): 44-51.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-44-51>

EDN: FWGHJG

Для корреспонденции: Миронова Анна Владимировна, врач-бактериолог лаборатории диагностики и профилактики инфекционных заболеваний; e-mail: annamir_88@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках отраслевой программы Роспотребнадзора.

Поступила 26.09.2024

Принята к печати 26.10.2024

Опубликовано 00.01.2025

Mironov A. Yu. ^{1,3}, Mironova A. V. ^{1,2}

RESISTANCE OF HOSPITAL STRAINS OF *ESCHERICHIA COLI* ISOLATED FROM THE BLOOD OF PATIENTS, WITH THE RANKING OF ANTIMICROBIALS ACCORDING TO THE AWARE CLASSIFICATION

¹G. N. Gabrichevsky Moscow Research Institute for Epidemiology and Microbiology of Rosпотребнадзор, 125212, Moscow, Russia;

²FSBI «N. I. Pirogov National Medical and Surgical Center» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 105203, Moscow,

Russia;

³Federal Research and Clinical Center of Specialized Medical Care and Medical Technologies FMBA of Russia, 115682, Moscow, Russia

Sepsis is the tenth most common cause of death in the world, the causative agent of 17% of cases of severe sepsis is Escherichia coli. Of clinical importance is the high prevalence of resistance of hospital strains of E. coli to cephalosporins of the III-IV generation, mainly due to the spread of extended-spectrum β -lactamases (BLRS). The increase in antibiotic resistance and the increase in global consumption of antimicrobial drugs (AMP) has become one of the reasons for the introduction of a new WHO classification of AMP – «Access, Watch, Reserve» (AWaRe). The aim of the study was to evaluate the dynamics of antimicrobial resistance of E. coli strains isolated from the blood of patients of a multidisciplinary hospital in Moscow with AMP ranking according to the «AWaRe» classification.

Results. The proportion of E. coli strains with multidrug resistance (MDR) was 45.5%. E. coli strains demonstrated high resistance to AMP of the Access group: to the class of penicillins and cephalosporins of the first generation at the level of 62.7%-76.8%, to sulfonamides - up to 84.0%. Resistance to inhibitor-protected penicillins was 49.2%. The greatest sensitivity potential is shown for Amikacin - 3.2% of resistant strains in 2021 and 10.6% in 2023. A high level of resistance of E. coli to AMP from the Watch group was noted: 76.1% to cephalosporins of the second generation (cefuroxime), 66.9% to ceftazidime, and 38.0% to 44.1% to cephalosporins of the fourth generation. Insensitivity to ciprofloxacin ranged from 46.0% to 71.2%. Among the AMP of the Watch group, carbapenems and piperacillin are the most effective-tazobactam, from the Reserve group - ceftazidim/avibactam and aztreonam/avibactam. Fosfomicin and tigecycline had high activity in vitro. Severe sepsis with multiple organ failure in patients with bacteremia caused by E. coli developed in 10.7% of cases, among which 5.8% were fatal.

Discussion. The high level of isolation of BLRS-producing strains of E. coli (66.9%) does not allow it to be used for empirical therapy of infections of bloodstream infections. The AMP of choice in this case are carbapenems and combinations of β -lactams with β -lactamase inhibitors.

Conclusion. There is an increase in the frequency of resistance to most AMPS from the Access group, with the exception of Amikacin. The most active against E. coli are the AMP groups of Watch - the class of carbapenems and piperacillin-tazobactam and the Reserve group - ceftazidim avibactam.

Key words: Escherichia coli; antimicrobial sensitivity; HAI; bacteremia; AWaRe classification

For citation: Mironov A.Yu., Mironova A.V. Resistance of hospital strains of Escherichia coli isolated from the blood of patients, with the ranking of antimicrobials according to the AWaRe classification. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2025; 70 (1): 44-51 (in Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2025-70-1-44-51>

EDN: FWGHJG

For correspondence: Mironova A.V., bacteriologist of the laboratory of diagnostics and prevention of infectious diseases; e-mail: annamir_88@mail.ru

Information about authors:

Mironov A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-8544-5230>;

Mironova A.V., <https://orcid.org/0000-0001-8840-850X>.

Conflict of interests. The authors declare absence of conflict of interest.

Acknowledgment. The work was performed within the framework of the sectoral program of Rosпотребнадзор.

Received 26.09.2024

Accepted 26.10.2024

Published 00.01.2025

Введение. Увеличение потребления антибиотиков привело к росту резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам (АМП), что усложняет лечение инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), особенно опасными среди которых являются инфекции кровотока. Сепсис - десятая по частоте причина смертности в мире, 17% случаев тяжёлого сепсиса обусловлены *Escherichia coli* [1] - видом, входящим в порядок *Enterobacteriales*, представители которого в совокупности являются наиболее распространёнными патогенами ИСМП в России на протяжении последних лет, чья доля достигла более 48,2% [2].

Клиническое значение имеет высокая распространённость устойчивости госпитальных штаммов *E. coli* к цефалоспорином III-IV поколений, главным образом вследствие распространения β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС), преимущественно группы СТХ-М, TEM, SHV [3,7].

E. coli - представитель нормальной микрофлоры толстого кишечника человека. В развитии инфекционных осложнений, вызванных *E. coli*, преобладает эндогенный путь инфицирования, при котором происходит

транслокация бактерий со слизистой оболочки кишечника в кровяное русло [4].

К факторам риска, ассоциированным с колонизацией слизистой оболочки энтеробактериями, продуцирующими БЛРС, относят длительную госпитализацию в стационаре, пребывание пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), использование инвазивных методов исследования и применение АМП в целом, и особенно цефалоспоринов III поколения [5,6]. По данным многоцентрового исследования по эпидемиологии госпитальных инфекций «ЭРГИНИ» в России наиболее часто назначаемыми группами АМП являются цефалоспорины III поколения (23,2%) и фторхинолоны - 19,0% (из них в 82,6% - ранние). АМП назначаются со следующей частотой: цiproфлоксацин (12,4% от всех назначений), цефтриаксон (9,9%), цефоперазон/сульбактам (9,9%), цефотаксим (6,8%), имипенем (6,2%), метронидазол (6,0%), меропенем (4,8%); остальные АМП назначались реже [8].

Рост антибиотикорезистентности и увеличение глобального потребления АМП является одной из причин внедрения ВОЗ новой классификации АМП, получив-

шей название AWaRe - «Access, Watch, Reserve». Это важный инструмент управления антибактериальной терапией на местном, национальном и глобальном уровнях, целью которого является снижение устойчивости микроорганизмов к АМП. Классификационная база данных «AWaRe» включает 180 АМП, разделённых на три группы: 1) доступные (Access); 2) поднадзорные (Watch); 3) резервные (Reserve), с указанием их фармакологических классов, кодов анатома-терапевтического-химической классификации и статуса в списке основных лекарственных средств ВОЗ [9]. Принципами структурирования в классификации AWaRe является максимизация клинической эффективности; минимизация токсичности и ненужных затрат для пациентов и национальных систем здравоохранения; снижение возникновения и распространения устойчивости микроорганизмов к АМП и соответствие существующим рекомендациям ВОЗ по антимикробной терапии.

Цель исследования: оценка динамики лекарственной устойчивости штаммов *E. coli*, выделенных из крови пациентов многопрофильного стационара города Москвы за три года (2021-2023 гг.), с ранжированием АМП по классификации «AWaRe».

Материал и методы. Проведено ретроспективное микробиологическое исследование антимикробной резистентности клинических штаммов *E. coli*, выделенных из крови пациентов, находящихся на стационарном лечении в ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Минздрава РФ («НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ). Обследованы 47, 42 и 32 взрослых пациента с выявленной бактериемией, вызванной штаммами *E. coli*, в 2021, 2022, 2023 годах соответственно.

Всего исследовали 121 клинический штамм *E. coli*, выделенный из крови взрослых пациентов многопрофильного стационара с оценкой их антимикробной резистентности. Микроорганизмы одного и того же вида, повторно выделенные от одного и того же пациента, из исследования исключены.

Образцы крови пациентов инокулировались в коммерческие флаконы для гемокультуривирования, инкубировали в анализаторе гемокультур ВACT/ALERT (bioMérieux, Франция) и с мая 2022 года - в анализаторе гемокультур «ЮОНА Labstar» (SCENKER Biological Technology Co., Ltd., Китай) до момента регистрации роста микроорганизмов. Из полученной гемокультуры готовили мазки и проводили микроскопическое исследование, делали высевы на плотные питательные среды для выделения чистой культуры возбудителя.

Идентифицировали клинические изоляты с помощью масс-спектрометра VitekMS (bioMérieux, Франция) методом MALDI-ToF масс-спектрометрии, иммунохимическими и биохимическими методами, включая использование автоматического бактериологического анализатора Vitek 2 (bioMérieux, Франция).

Определение чувствительности бактерий к АМП проводили диско-диффузионным методом с дальнейшей интерпретацией полученных зон задержки роста на бактериологическом анализаторе ADAGIO и автоматизированным методом с помощью бактериологических анализаторов VitekCompact2 (bioMérieux, Франция) и Phoenix M50 (Becton Dickinson, США). Результаты интерпретировали по критериям EUCAST (The European Committee

on Antimicrobial Susceptibility Testing)¹.

Определение продукции БЛРС проводили методом «двойных дисков» с применением дисков с амоксициллином/клавулоном (20/10 мкг), цефотаксимом (30 мкг) и цефтазидимом (30 мкг). Продукция БЛРС определялась при увеличении зоны подавления роста вокруг диска с цефалоспорином III поколения напротив диска с амоксициллином/клавулоном.

Тенденции антимикробной резистентности клинических штаммов *E. coli*, выделенных из крови, оценивали для разных классов АМП с ранжированием по классификации «AWaRe»:

- АМП, обладающие активностью в отношении широкого спектра часто выявляемых чувствительных патогенов и хорошим профилем безопасности с точки зрения побочных эффектов - *группа Access*;

- АМП широкого спектра действия, рекомендуемые в качестве препаратов первого выбора для пациентов с более тяжёлыми клиническими проявлениями или с инфекциями, при которых возбудители с большей вероятностью будут устойчивы к АМП группы Access - *группа Watch*;

- АМП резерва, являющиеся АМП последнего выбора, используемые для лечения инфекций с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) - *группа Reserve* [10].

АМП, чувствительность к которым клинических изолятов *E. coli* проанализирована в данном исследовании, представлены в таблице.

Статистическая обработка данных проведена методами простой описательной статистики, методами многомерной статистики. Оценка характера распределения проведена по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Уровень статистической значимости для всех расчётов принимался 95% ($p < 0,05$). Статистические расчёты проведены с помощью пакета программ Statistica 10.0.

Результаты. Доля *E. coli* в структуре возбудителей инфекций кровотока за три года в исследуемом стационаре составила 31,0%, далее следовали коагулазонегативные стафилококки (KOC) - 23,2%, *Klebsiella pneumoniae* (17,4%), *Staphylococcus aureus* (9,0%).

Сроки госпитализации пациентов с бактериемией, вызванной *E. coli*, варьировали от 1 до 166 суток и составляли в среднем 14-28 суток.

Возраст пациентов с инфекцией кровотока, вызванной *E. coli*, варьировал от 20 до 97 лет и составил в среднем 39-62 года.

Наиболее часто бактериемии, вызванные *E. coli*, встречались у пациентов отделений онкогематологии и ОРИТ (2/3 всех положительных проб крови), что обусловлено, в случае отделения онкогематологии, применением современных методов лечения больных, сопряжённым с возникновением ряда побочных эффектов, в частности, гранулоцитопенией, нарушением клеточного и гуморального иммунитета, поражением барьерных тканей, что связано с повышенным риском развития ИСМП, важнейшими из которых являются инфекции кровотока [11]. Высокий процент встречаемости бактериемий в ОРИТ обусловлен

¹EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Ver 2.0. 2017. Available at: www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf. Accessed June 24, 2019.

Группа «Access», «Watch», «Reserved» классификации «AWaRe»

Группа AWaRe	АМП	Класс АМП
Access	Амикацин	Аминогликозиды
	Амоксициллин/клавулановая кислота	β-лактамы – ингибитор β-лактамаз
	Ампициллин	Пенициллины
	Цефазолин	Цефалоспорины I поколения
	Сульфаметоксазол/триметоприм	Сульфонамид и триметоприм
Watch	Цефуроксим	Цефалоспорины II поколения
	Цефтазидим	Цефалоспорины III поколения
	Цефепим	Цефалоспорины IV поколения
	Ципрофлоксацин	Фторхинолоны
	Меропенем	Карбапенемы
	Пиперациллин/тазобактам	β-лактамы, с ингибитором
Reserved	Азтреонам	Монобактамы
	Цефтазидим-авибактам	Ингибиторзащищенные Цефалоспорины
	Фосфомицин (в/в)	Фосфоны
	Тайгециклин	Глицилциклины

искусственно созданной средой в изолированном пространстве, высокой плотностью популяций микроорганизмов, участвующих в эпидемическом процессе, пассажем возбудителя инфекции через иммунокомпрометированный организм, ослабленный основным заболеванием.

Среди вероятных причин, вызвавших бактериемию *E. coli*, наиболее часто встречался синдром транслокации кишечной микрофлоры, иммуносупрессивная терапия (33,1%), фибринозно-гнойный перитонит (9,9%), энтеропатии, колиты, энтероколиты (8,3%), желчекаменная болезнь, холецистит (7,4%), пиелонефрит, мочекаменная болезнь (6,6%), рак различных отделов кишечника, кишечная непроходимость (5,8%), абсцессы различной локализации, комбинированный геморрой, рак желудка, гастродуоденит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (5,0%), дивертикулярная болезнь кишечника, панкреатит, рак поджелудочной железы (4,1%).

Тяжелый сепсис с полиорганной недостаточностью

у пациентов с бактериемиями, вызванными *E. coli*, развился в 10,7% случаев, среди которых 5,8% закончились летальным исходом. Одной из наиболее вероятных причин неблагоприятного исхода лечения бактериемий, вызванных *E. coli*, являлась нерациональная антибиотикотерапия [12].

Доля штаммов *E. coli* с МЛУ (MDR - multidrug resistance) ежеквартально в течение трёх лет составляла не менее 45,5% от всех клинических штаммов *E. coli*, выделенных из крови, преимущественно за счёт продукции БЛРС. За исследуемый период из крови выделено 3 штамма *E. coli* с экстремальной устойчивостью (XDR - extensively drug-resistant), резистентных ко всем классам АМП, кроме карбапенемов и ингибиторзащищённых цефалоспоринов. Панрезистентных штаммов (PDR - pan drug resistance) среди штаммов *E. coli*, выделенных из крови, в 2021-2023 гг. не выявлено (рис. 1).

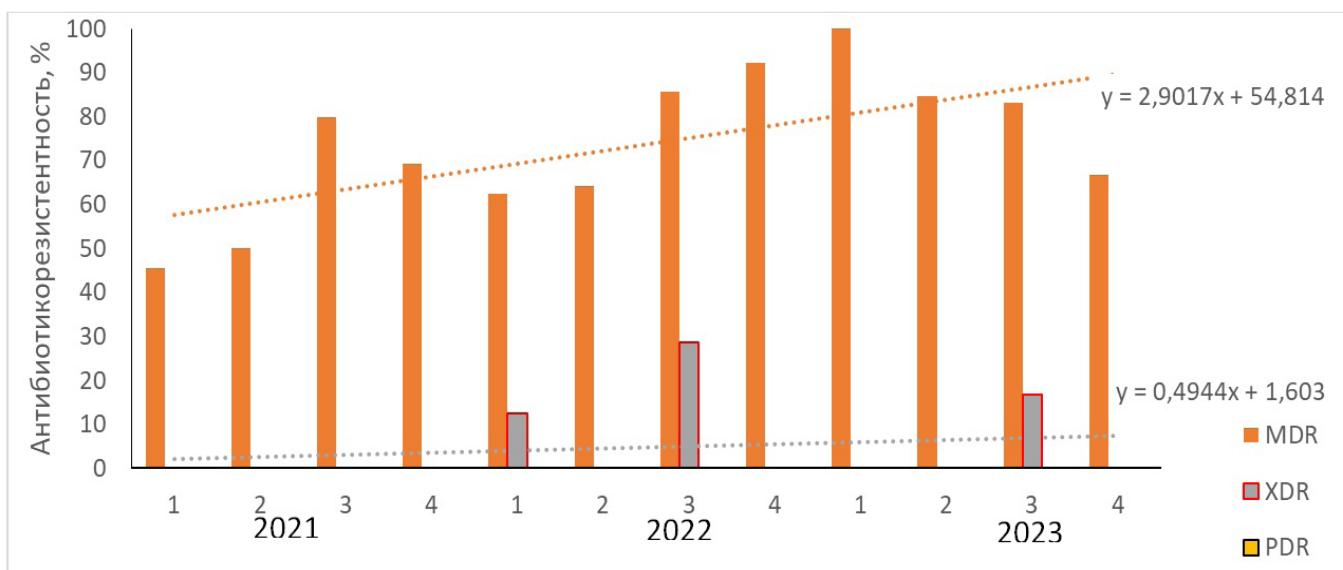


Рис. 1. Распространённость MDR, XDR, PDR штаммов *E. coli*, выделенных из крови за период с 2021 по 2023 годы с делением по кварталам.

Штаммы *E. coli*, выделенные из крови, демонстрировали высокую резистентность к группе Access (доступные АМП): к классу пенициллинов (ампициллин) и цефалоспоринов I поколения (цефазолин) на уровне 62,7%-76,8%, к сульфаниламидам (триметоприм сульфаметоксазол) – 69,0% и 84,0% резистентных штаммов в 2021 и в 2023 годах соответственно.

Отмечена тенденция роста резистентности на 10,5% для класса пенициллинов, на 14,2% для цефалоспоринов I поколения и на 15% для сульфаниамидов за 3 года.

Резистентность к ингибиторзащищённым пеницилинам (амоксциллин клавулонат) у штаммов *E. coli*, выделенных из крови, в среднем составила 49,2% с тенденцией роста резистентности на 5% за 3 года.

Наибольший потенциал чувствительности к АМП группы Access показан к аминогликозидам, процент

устойчивых штаммов к амикацину составил 3,2% в 2021 году и 10,6% - в 2023 году.

Штаммы *E. coli*, выделенные из крови, демонстрируют высокий уровень резистентности к АМП из группы Watch (цефалоспорины II, III, IV поколений), так к цефалоспорином II поколения (цефуроксим) - 61,1% устойчивых штаммов в 2021 году и 76,1% в 2023 году. Нечувствительными к цефтазидиму являлись 26,7% штаммов *E. coli* в 2021 году и 66,9% - в 2023 году. Цефалоспорины III поколения демонстрировали тенденцию роста резистентности среди штаммов *E. coli*, выделенных из крови, на 13,4% в год. Устойчивость к цефалоспорином IV поколения проявляли от 38% до 44,1% штаммов *E. coli* за трёхлетний период наблюдения (рис. 2). Уровень выделения БЛРС-продуцирующих штаммов *E. coli* составил 66,9%.

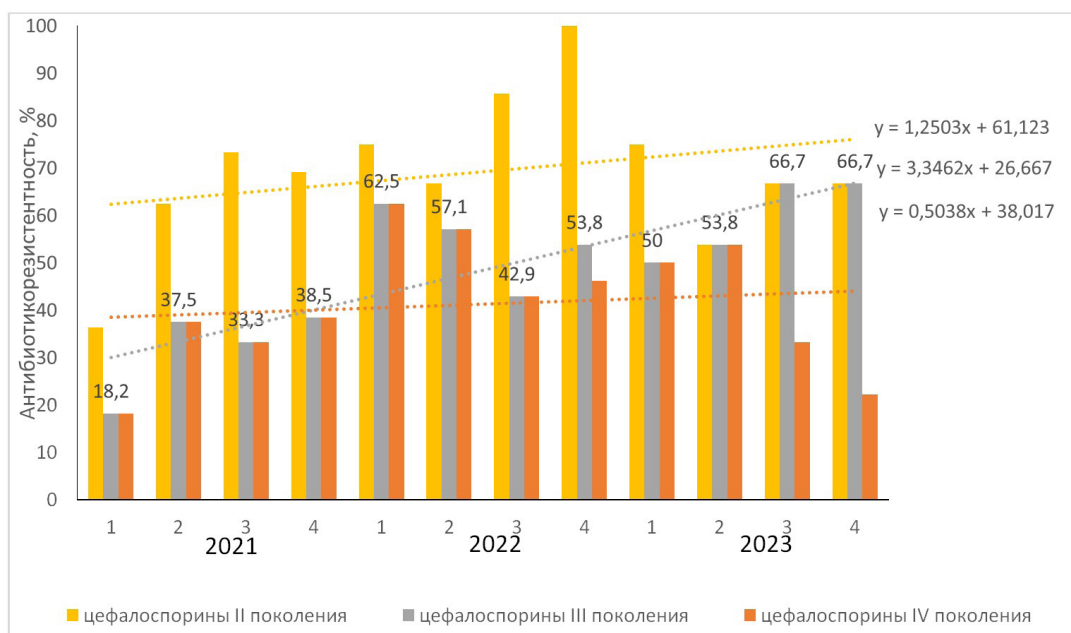


Рис. 2. Резистентность штаммов *E. coli*, выделенных из крови, к цефалоспорином II, III, IV поколения.

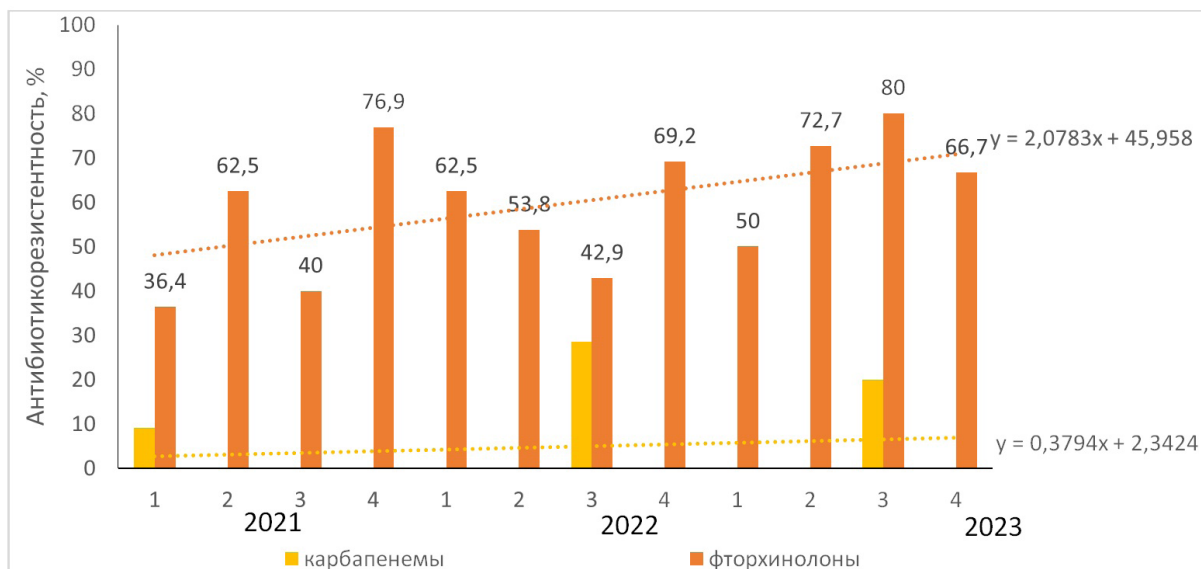


Рис. 3. Резистентность *E. coli*, выделенных из крови, к карбапенемам и фторхинолонам.

Невысокая антимикробная активность отмечена у фторхинолонов: нечувствительность к ципрофлоксацину варьировалась от 46% в 2021 году до 71,2% в 2023 году среди штаммов *E. coli*, выделенных из крови (рис. 2), что необходимо учитывать при выборе терапии селективной деконтаминации кишечника у пациентов отделения онкогематологии, где препаратами выбора являются фторхинолоны (ципрофлоксацин, офлоксацин) [5].

E. coli, выделенные из крови и устойчивые к карбапенемам (меропенему), встречались редко - от одного до трёх штаммов в год (рис. 3).

Высокой активностью обладал пиперациллин-тазобактам, к которому устойчивы не более 3-5 клинических изолятов *E. coli* в год. Среди АМП группы Watch наиболее эффективными являлись карбапенемы и пиперациллин-тазобактам.

Среди АМП группы Reserve цефтазидим/авибактам и азтреонам/авибактам демонстрировали высокую активность против штаммов *E. coli*, выделенных из крови. Тигециклин и фосфомицин обладали высокой активностью *in vitro* в отношении клинических штаммов *E. coli*.

Обсуждение. Проблема роста устойчивости к АМП входит в десятку главных угроз глобальному здравоохранению по данным ВОЗ¹². Увеличение глобального потребления АМП группы Watch на душу населения на 90,9%, а АМП группы Access на 26,2% за 15 лет стало одной из основных причин внедрения классификации «AWaRe» в практическое здравоохранение. Потребление АМП группы Watch выше в странах с низким и средним уровнем душевого дохода населения [10].

Инфекции кровотока, вызванные штаммами *E. coli* с продукцией БЛРС, характеризуются тяжёлым течением, удлинением периода госпитализации, увеличением финансовых затрат на лечение и высокими рисками неблагоприятного исхода. Средняя длительность госпитализации пациентов с бактериемией, вызванной *E. coli*, составила 14-28 дней, а возраст пациентов с инфекцией кровотока, вызванной *E. coli*, варьировался в среднем от 39 до 62 лет.

Тяжёлый сепсис с полиорганной недостаточностью у пациентов с инфекциями кровотока, вызванными штаммами *E. coli*, развился в 10,7% случаев, среди которых 5,8% закончились летальным исходом. Одной из возможных причин летальности могла стать неадекватная химиотерапия АМП, и высокий уровень распространённости антибиотикорезистентности [13].

Штаммы *E. coli*, выделенные из крови, демонстрировали высокий уровень резистентности к АМП группы Access, среди которых наибольший потенциал чувствительности показан к аминогликозидам, процент устойчивых штаммов к амикацину составил 3,2% в 2021 году и 10,6% - в 2023 году.

Среди АМП группы Watch отмечен высокий уровень резистентности к цефалоспорином II поколения (цефуроксим) - 76,1%, к цефалоспорином III поколения

(цефтазидим) - 66,9% и к цефалоспорином IV поколения - до 44,1%. Цефалоспорины длительное время составляли основу лечения инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями, тем не менее, согласно данным исследований, они же являются и наиболее «неблагонадежными» АМП, использование которых сопровождается выраженным параллельным ущербом, заключающемся в селекции штаммов микроорганизмов, обладающих МЛУ [14-16].

Исследования демонстрируют зависимость между предшествующим использованием цефалоспоринов III поколения и риском инфицирования или колонизации БЛРС-продуцирующими энтеробактериями [17-21] и развитием антибиотик-ассоциированной диареи [22-24]. Тотальное ограничение использования инъекционных цефалоспоринов III поколения (на 92%) ведёт к снижению частоты возникновения подобной диареи в два раза [25].

Низкая антимикробная активность отмечена для фторхинолонов: нечувствительность к ципрофлоксацину отмечена у 71,2% среди госпитальных штаммов *E. coli*, выделенных из крови. Исследования подтверждают наличие зависимости между применением фторхинолонов и возникновением антибиотико-ассоциированной диареи [26-28].

Высокий уровень выделения БЛРС-продуцирующих клинических штаммов *E. coli* (66,9%) не позволяет использовать для эмпирической терапии инфекций кровотока цефалоспорины и фторхинолоны.

E. coli, выделенные из крови и устойчивые к карбапенемам (меропенему), встречались редко - от одного до трёх клинических штаммов в год, хотя в настоящее время описаны случаи инфекций, вызванных *E. coli*, продуцирующими те же типы карбапенемаз, как и штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae* [18,19,30]. Высокой активностью обладал пиперациллин-тазобактам, к которому устойчивы не более трёх - пяти клинических изолятов *E. coli* в год.

Среди АМП группы Reserve цефтазидим/авибактам и азтреонам/авибактам демонстрировали высокую активность против клинических штаммов *E. coli*, выделенных из крови. К фосфомицину и тигециклину устойчивость *E. coli* отмечалась редко.

АМП выбора для лечения инфекций кровотока, вызванных штаммами-продуцентами БЛРС, являются карбапенемы и комбинации β-лактамов с ингибиторами β-лактамаз [5 - 7].

Инфекции кровотока требуют немедленного начала стартовой эмпирической антимикробной терапии до получения результатов чувствительности микроорганизма. Классификация AWaRe и внутренние протоколы антибиотикотерапии лечебно-профилактического учреждения (ЛПУ) должны являться опорой лечащему врачу при назначении стартовой эмпирической антимикробной терапии.

Нерациональное назначение АМП способствует селекции полирезистентных штаммов микроорганизмов и ускоряет распространение антибиотикорезистентности в популяции [29]. Выявлена статистически значимая корреляция между уровнем резистентности представителей порядка *Enterobacteriales* к цефалоспорином III поколения, особенно продуцирующим БЛРС, и

¹Глобальный план действий по сдерживанию антибиотикорезистентности, ВОЗ/Global action plan on antimicrobial resistance, WHO. http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/193736/1/9789241509763_eng.pdf?ua=1.

²Дополнительные глобальные, региональные и национальные стратегии по сдерживанию антибиотико резистентности, ВОЗ / Additional global, regional and national strategies and plans to address antimicrobial resistance, WHO. http://www.who.int/drugresistance/global_action_plan/General_and_national_plans_amr_Dec_2014.pdf?ua=1.

потреблением этих АМП [16]. Более широкое использование фторхинолонов коррелирует с повышением частоты резистентности к ципрофлоксацину у грамотрицательных бактерий [15]. Установлена взаимосвязь между потреблением карбапенемов и резистентностью к ним у грамотрицательных микроорганизмов [6,7].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что необоснованное назначение АМП негативно влияет на ситуацию с антибиотикорезистентностью как в отдельно взятом ЛПУ, так и на данную проблему в целом.

Заключение. *E. coli* остается одним из проблемных возбудителей инфекций кровотока. Отмечен рост частоты резистентности *E. coli* к большинству АМП из группы Access, за исключением амикацина. Наиболее активными в отношении *E. coli* остаются АМП группы Watch - класс карбапенемов и пиперациллин-тазобактам, а также группы Reserve - цефтазидим авибактам.

Глобальное распространение антибиотикорезистентности указывает на важность стратегий антимикробной терапии, в том числе внедрение в работу классификации «AWaRe», направленной на оптимизацию использования АМП и минимизацию устойчивости.

В России рост распространённости антибиотикорезистентности является актуальнейшей проблемой здравоохранения, находящейся под пристальным вниманием и контролем государства³. С 2011 года в рамках Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в стране на период до 2030 года⁴ в Российской Федерации реализуется программа SKAT – стратегия контроля антибактериальной терапии, внедрённая в более чем 120 стационарах, в том числе в ФГБУ «НМХЦ им Н. И. Пирогова». Для улучшения исходов терапии пациентов с инфекцией кровотока, вызванной *E. coli*, необходимы современные и достоверные данные о распространённости инфекций, вызванных *E. coli* в структуре грамотрицательных патогенов ИСМП, а также данные об антимикробной резистентности *E. coli*, полученные с помощью стандартизированных современных методов клинической лабораторной диагностики. Клинические микробиологические лаборатории вносят значительный вклад в успех программ управления антибактериальной терапией посредством компиляции совокупных данных о восприимчивости к АМП.

ЛИТЕРАТУРА (П.П. 3, 7, 9, 10, 17-28 СМ. REFERENCES)

1. Гоманова Л.И., Бражников А.Ю. Сепсис в XXI веке: этиология, факторы риска, эпидемиологические особенности, осложнения, профилактика. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sepsis-v-xxi-veke-etiologya-factory-riska-epidemiologicheskie-osobennosti-oslozhneniya-profilaktika> (дата обращения: 27.07.2024).
2. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Иванчик Н.В., Скленова Е.Ю., Шайдуллина Э.Р., Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования

³Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года (утв. распоряжением Правительства Российской Федерации от 25.09.2017 № 2045-р).

⁴Распоряжение Правительства РФ от 30 марта 2019 г. № 604-р «Об утверждении плана мероприятий на 2019-2024 гг. по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г.».

марафон 2015-2016. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019; 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikorezistentnost-nozokomialnyh-shtammov-enterobacteriales-v-statsionarah-rossii-rezultaty-mnogotsentrovogo> (дата обращения: 27.07.2024).

4. Мионов А.Ю. Основы клинической микробиологии и иммунологии. М.: Сеченовский Университет; 1997.
5. Коробова А.Г., Клясова Г. А., Охмат В.А., Кравченко С.К., Паровичникова Е.Н., Савченко В.Г. Колонизация слизистой оболочки кишечника энтеробактериями с продукцией β-лактамаз расширенного спектра при лечении острых миелоидных лейкозов и лимфом. *Гематология и трансфузиология*. 2017; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kolonizatsiya-sлизистой-obolochki-kishechnika-enterobakteriyami-s-produktsiyey-laktamaz-rasshirennoy-spektra-pri-lechenii-ostryh> (дата обращения: 27.07.2024).
6. Шельгин Ю.А., Алёшкин В.А., Сухина М.А., Мионов А.Ю., Брико Н.И., Козлов Р.С. и др. Клинические рекомендации Национальной ассоциации специалистов по контролю инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и Общероссийской общественной некоммерческой организации «Ассоциация колопроктологов России» по диагностике, лечению и профилактике Clostridium difficile-ассоциированной диареи (CDI). *Колопроктология*. 2018; 65(3): 7-23.
8. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б., Басин Е.Е., Елисеева Е.В., Ковеленов С.В. и члены исследовательской группы ЭРГИНИ. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. *Антибиотики и химиотерапия*. 2016; 61(5-6): 32-42.
11. Чеботкевич В.Н., Бессмельцев С.С., Киселева Е.Е., Стижак Н.П., Кайтанджан Е.И., Бурылев В.В. Клинико-микробиологическая характеристика изменения течения у онкогематологических больных. *Онкогематология*. 2016; 11(3): 58-67. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-58-67.
12. Каргальцева Н. М., Борисова О. Ю., Мионов А. Ю., Кочеровцев В.И., Пименова А.С., Гадуа Н.Т. Инфекция кровотока у госпитальных терапевтических больных. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(6): 355-61. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-355-361.
13. Мионов А.Ю., Крапивина И.В., Мудрак Д.Е., Иванов Д.В. Молекулярные механизмы резистентности к β-лактатам патогенов внутрибольничных инфекций. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012; 1: 39-43.
14. Ивушкина Л.В., Мионов А.Ю. Микробиологический мониторинг *Klebsiella pneumoniae* и механизмы их резистентности к антимикробным препаратам у больных туберкулезом г. Москвы. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69(4): 131-41. DOI: 10.51620/0869-2084-2024-69-4-131-141.
15. Козлов Р. С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка Ренессанса антибиотиков. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/strategiya-ispolzovaniya-antimikrobnih-preparatov-kak-popytka-recessansa-antibiotikov> (дата обращения: 30.07.2024).
16. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. С.В. Яковлев, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко, ред. М.: Перо; 2018.
29. Научный отчет о результатах исследования антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях с интенсивным использованием антибиотиков в стационарах России (РеВАНШ). Смоленск: Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии; 2009.
30. Поликарпова С.В., Мионов А.Ю., Митрохин С.Д. Чувствительность к антибиотикам патогенов нижних дыхательных путей у детей с мукковисцидозом. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2006; 9: 52.

REFERENCES

1. Gomanova L.I., Brazhnikov A.Yu. Sepsis in the XXI century: etiology, risk factors, epidemiological features, complications, prevention. *Epidemiologiya i vaksino profilaktika*. 2021; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sepsis-v-xxi-veke-etiologya-factory-riska-epidemiologicheskie-osobennosti-oslozhneniya-profilaktika> (date of application: 27.07.2024). (in Russian)

2. Sukhorukova M.V., Eydel'shteyn M.V., Ivanchik N.V., Skleenova E.Yu., Shaydullina E.R. Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Enterobacteriales* in Russian hospitals: results of a multicenter epidemiological study marathon 2015-2016. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2019; 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/antibiotikorezistentnost-nozokomialnyh-shtammov-enterobacteriales-v-statsionarah-rossii-rezultaty-mnogotsentrovogo> (date of application: 27.07.2024). (in Russian)
3. Rodriguez-Bano J., Navarro M.D., Romero L., Muniain M.A., de Cueto M., Rios M.J. et al. Bacteremia due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* in the CTX-M era: a new clinical challenge. *Clin. Infect. Dis.* 2006; 43(11):1407-14.
4. Mironov A.Yu. Fundamentals of clinical microbiology and immunology [Osnovy klinicheskoy mikrobiologii i immunologii]. Moscow: Sechenovskiy Universitet; 1997. (in Russian)
5. Korobova A.G., Klyasova G. A., Okhmat V.A., Kravchenko S.K., Parovichnikova E.N., Savchenko V.G. Colonization of the intestinal mucosa by enterobacteria with the production of broad-spectrum β -lactamases in the treatment of acute myeloid leukemia and lymphomas. *Gematologiya i transfuziologiya*. 2017; 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kolonizatsiya-slizistoy-obolochki-kishechnika-enterobakteriyami-s-produktsiyei-laktamaz-rasshirennoy-spektra-pri-lechenii-ostryh> (date of application: 27.07.2024). (in Russian)
6. Shelygin Yu.A., Aleshkin V.A., Sukhina M.A., Mironov A.Yu., Briko N.I., Kozlov R.S. et al. Clinical recommendations of the National Association of Specialists in the Control of Infections related to medical Care and the All-Russian public Non-profit organization «Association of Coloproctologists of Russia» on the diagnosis, treatment and prevention of *Clostridium difficile*-associated diarrhea (CDI). *Koloproktologiya*. 2018; 65(3): 7-23. (in Russian)
7. Pryamchuk S.D., Fursova N.K., Abaev I.V. Kovalev Yu.N., Shishkova N.A., Pecherskikh E.I. et al. Genetic determinants of antibacterial resistance among nosocomial *Escherichia coli*, *Klebsiella* spp., and *Enterobacter* spp. isolates collected in Russia within 2003-2007. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2010; 55(9-10): 3-10. (in Russian)
8. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B., Basin E.E., Eliseeva E.V., Kovel'nov S.V. Prevalence and clinical significance of nosocomial infections in Russian medical institutions: ERGINI study. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2016; 61 (5-6): 32-42. (in Russian)
9. Yonga P., Pulcini C., Skov R., Paño-Pardo J.R., Schouten J. The case for the associated, watch, and reserve (AWaRe) universal guidelines for antibiotic use. *Clin. Microbiol. Infect.* 2024; 30(7):848-9. DOI: 10.1016/j.cmi.2024.04.003.
10. Klein E.Y., Milkowska-Shibata M., Tseng K.K., Sharland M., Gandra S., Pulcini C., Laxminarayan R. Assessment of WHO antibiotic consumption and access targets in 76 countries, 2000-15: an analysis of pharmaceutical sales data. *Lancet Infect. Dis.* 2021; 21(1):107-15. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30332-7.
11. Chebotkevich V.N., Bessmel'tsev S.S., Kiseleva E.E., Stizhak N.P., Kaytandzhan E.I., Burylev V.V. Clinical and microbiological characteristics of changes in the course of oncohematological patients. *Onkogematologiya*. 2016; 11(3): 58-67. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-58-67. (in Russian)
12. Kargal'tseva N. M., Borisova O. Yu., Mironov A. Yu., Kocherovets V.I., Pimenova A.S., Gadua N.T. Infection of the bloodstream in hospital therapeutic patients. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2022; 67(6): 355-61. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-355-361. (in Russian)
13. Mironov A.Yu., Krapivina I.V., Mudrak D.E., Ivanov D.V. Molecular mechanisms of resistance to β -lactate pathogens of nosocomial infections. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2012; 1: 39-43. (in Russian)
14. Ivushkina L.V., Mironov A.Yu. Microbiological monitoring of *Klebsiella pneumoniae* and mechanisms of their antimicrobial resistance in patients with tuberculosis in Moscow. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2024; 69(4): 131-41. DOI 10.51620/0869-2084-2024-69-4-131-141. (in Russian)
15. Kozlov R., Golub A.V. The strategy of using antimicrobials as an attempt at an antibiotic Renaissance. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2011; 4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/strategiya-ispolzovaniya-antimikrobnih-preparatov-kak-popytka-rensansanta-antibiotikov> (data obrashcheniya: 30.07.2024). (in Russian)
16. The SCAT Program (Antimicrobial Therapy Control Strategy) in the provision of inpatient medical care Russian clinical guidelines S.V. Yakovlev, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Protsenko, eds. Moscow: Pero; 2018. (in Russian)
17. Asensio A., Oliver A., Gonzales-Diego P. et al. Outbreak of a multi-resistant *K. pneumoniae* strain in an intensive care unit: antibiotic use as a risk factor for colonization and infection. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30:55-60.
18. Lautenbach E., Patel J.B., Bilker W.B., Edelstein P.H., Fishman N. O. Extended-spectrum beta-lactamase-producing *E. coli* and *K. pneumoniae*: risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Clin. Infect. Dis.* 2001; 32:1162-71.
19. Paterson D.L., Ko W.C., Von Gottberg A., Sunita Mohapatra, Jose Maria Casellas, Herman Goossens et al. International prospective study of *K. pneumoniae* bacteremia: implications of extended-spectrum beta-lactamase production in nosocomial infections. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140:26-32.
20. Rodríguez-Baño J., Picón E., Gijón P., Hernández J. R., Cisneros J., Peña C. et al. Risk factors and prognosis of nosocomial bloodstream infections caused by extended-spectrum-beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *J. Clin. Microbiol.* 2010; 48:1726-31.
21. Park Y.S., Yoo S., Seo M.R. et al. Risk factors and clinical features of infections caused by plasmid-mediated AmpC beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2009; 34:38-43.
22. Nelson D.E., Auerbach S.B., Baltch A.L. et al. Epidemic *C. difficile*-associated diarrhea: role of second- and third-generation cephalosporins. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1994; 15:88-94.
23. Golledge C.L., McKenzie T., Riley T.V. Extended spectrum cephalosporins and *C. difficile*. *J. Antimicrob. Chemother.* 1989; 23:929-31.
24. Schwaber M.J., Simhon A., Block C., Roval V., Ferderber N., Shapiro M. Factors associated with nosocomial diarrhea and *C. difficile*-associated disease on the adult wards of an urban tertiary care hospital. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2000; 19:9-15.
25. Ludlam H., Brown N., Sule O., Redpath C., Coni N., Owen G. An antibiotic policy associated with reduced risk of *C. difficile*-associated diarrhea. *Age Ageing* 1999; 28:578-80.
26. Golledge C.L., Carson C.F., O'Neill G.L. et al. Ciprofloxacin and *C. difficile*-associated diarrhea. *J. Antimicrob. Chemother.* 1992; 30:141-7.
27. Lai K.K., Melvin Z.S., Menard M.J. et al. *C. difficile*-associated diarrhea: epidemiology, risk factors, and infection control. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1997; 18:628-32.
28. Yip C., Loeb M., Salama S., Moss L., Olde J. Quinolone use as risk factor for nosocomial *C. difficile*-associated diarrhea. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2001; 22:572-5.
29. Scientific report on the results of the study of antibiotic resistance of bacterial pathogens of nosocomial infections in departments with intensive use of antibiotics in hospitals in Russia (Revenge). Smolensk: Nauchno-issledovatel'skiy institut antimikrobnoy khimioterapii; 2009.
30. Polikarpova S.V., Mironov A.Yu., Mitrokhin S.D. Antibiotic sensitivity of lower respiratory tract pathogens in children with cystic fibrosis. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2006; 9: 52. (in Russian)