



Бонда Н.А.^{1,2} ✉, Карпова Е.В.¹, Тапальский Д.В.¹, Стома И.О.¹

¹ Гомельский государственный медицинский университет, Гомель, Беларусь

² Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Гомель, Беларусь

Система микробиологического мониторинга для оценки антибиотикорезистентности возбудителей инфекций кровотока и ее генетических детерминант

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Бонда Н.А. – сбор материала, обработка результатов, статистический анализ, написание статьи; Карпова Е.В. – сбор материала, редактирование статьи; Тапальский Д.В. – дизайн исследования, обработка результатов, редактирование статьи; Стома И.О. – дизайн исследования, редактирование статьи.

Подана: 21.03.2023

Принята: 27.03.2023

Контакты: bondana8448@gmail.com

Резюме

Цель исследования. С использованием созданной системы надзора за антибиотикорезистентностью определить генетические детерминанты антибиотикорезистентности грамотрицательных бактерий – возбудителей инфекций кровотока и оценить их этиологическое значение в период пандемии COVID-19.

Материалы и методы. Из выделенных положительных гемокультур отобрано 249 штаммов грамотрицательных бактерий с множественной или экстремальной антибиотикорезистентностью. Критерием включения в исследование являлось наличие устойчивости к карбапенемам (имипенему и/или меропенему). Детекция генов карбапенемаз выполнена методом ПЦР в режиме реального времени для 135 множественно- и экстремально-антибиотикорезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, 91 штамма *Acinetobacter baumannii* и 23 штаммов *Pseudomonas aeruginosa*. Проведен сравнительный анализ этиологической структуры и профилей резистентности 176 инвазивных изолятов, выделенных при исследовании крови на стерильность в условиях пандемии COVID-19. Контрольную группу составил 171 изолят положительных гемокультур, изученных до пандемии COVID-19 в 2019 году.

Результаты и обсуждение. В этиологической структуре инфекций кровотока в период пандемии COVID-19 отмечено увеличение частоты выделения грамотрицательных бактерий. Выделенные в период пандемии из крови штаммы *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* демонстрировали рост резистентности к основным antimicrobным препаратам. Продукция карбапенемаз выявлена у 21,7% штаммов *P. aeruginosa* (МБЛ VIM), всех протестированных штаммов *A. baumannii* (OXA-23 у 3,3% изолятов, OXA-40 – у 96,7%), у 48,2% штаммов *K. pneumoniae* OXA-48, у 14,8% изолятов карбапенемаза KPC, у 32,6% металло-β-лактамаза NDM, еще 4,4% являлись копродукентами β-лактамаз OXA-48 и NDM. Разработанная лабораторная информационная система АРМ врача-бактериолога «Клиническая микробиология»

позволила увеличить оперативность и надежность обработки микробиологической информации.

Заключение. Показано преобладание в этиологической структуре инфекций кровотока в период пандемии COVID-19 штаммов *K. pneumoniae* (67,3%) и значительное увеличение у грамотрицательных бактерий устойчивости к большинству противомикробных лекарственных средств.

Ключевые слова: грамотрицательные бактерии, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, инфекции кровотока, антибиотикорезистентность, карбапенемазы, микробиологический мониторинг

Bonda N.^{1,2}✉, Karpova E.¹, Tapalski D.¹, Stoma I.¹

¹ Gomel State Medical University, Gomel, Belarus

² Gomel Regional Center for Hygiene, Epidemiology and Public Health, Gomel, Belarus

Microbiological Monitoring System for Assessing the Antibiotic Resistance of Pathogens of Bloodstream Infections and its Genetic Determinants

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Bonda N. – collection of material, processing of results, statistical analysis, writing an article; Karpova E. – collection of material, article editing; Tapalski D. – research design, processing of results, article editing; Stoma I. – research design, article editing.

Submitted: 21.03.2023

Accepted: 27.03.2023

Contacts: bondana8448@gmail.com

Abstract

Purpose of the study. To determine the genetic determinants of antibiotic resistance in Gram-negative bacteria that cause bloodstream infections and to assess their etiological significance during the COVID-19 pandemic using the established antibiotic resistance surveillance system.

Materials and methods. 249 strains of gram-negative bacteria with multi-drug and extensively-drug resistance were selected from isolated positive blood cultures. The criterion for inclusion in the study was the presence of carbapenems resistance (imipenem and/or meropenem). Detection of carbapenemase genes was performed by real-time PCR for 135 multi- and extensively-drug resistant *K. pneumoniae* strains, 91 *A. baumannii* strains and 23 *P. aeruginosa* strains. A comparative analysis of the etiological structure and resistance profiles of 176 invasive strains isolated in blood sterility testing during the COVID-19 pandemic was carried out. The control group consisted of 171 isolates of positive hemocultures studied before the COVID-19 pandemic in 2019.

Results and discussion. In the etiological structure of bloodstream infections during the COVID-19 pandemic, an increase in the frequency of isolation of gram-negative bacteria was noted. The *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* strains isolated from the blood during the pandemic showed an increase in resistance to the main

antibiotics. Carbapenemase production was detected in 21.7% *P. aeruginosa* strains (MBL VIM), all tested *A. baumannii* strains (OXA-23 in 3.3% of isolates, OXA-40 in 96.7%). Among *K. pneumoniae* strains were: 48.2% OXA-48-producers, 14.8% KPC-producers, 32.6% of strains metallo- β -lactamase NDM producers. Another 4.4% were co-producers of β -lactamases OXA-48 and NDM. The developed laboratory information system AW of a bacteriologist "Clinical Microbiology" made it possible to increase the efficiency and reliability of processing microbiological information.

Conclusion. The predominance of *K. pneumoniae* strains in the etiological structure of bloodstream infections during the COVID-19 pandemic (67.3%) and a significant magnification in resistance to most antibiotics in gram-negative bacteria.

Keywords: gram-negative bacteria, *Klebsiella pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, bloodstream infections, antibiotic resistance, carbapenemases, microbiological monitoring

■ ВВЕДЕНИЕ

K. pneumoniae, *A. baumannii* и *P. aeruginosa* относятся к наиболее распространенным и наиболее проблемным возбудителям инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП). По данным многоцентрового исследования антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций МАРАФОН, проведенного в 2013–2014 гг. в 35 стационарах 22 городов Российской Федерации, эти 3 возбудителя суммарно занимают более 50% в этиологической структуре ИСМП и характеризуются устойчивостью к большинству антимикробных препаратов [1, 2].

По результатам 20-летнего многоцентрового эпидемиологического исследования антимикробного надзора SENTRY распространенность энтеробактерий (всех изолятов Enterobacteriaceae) с множественной лекарственной устойчивостью (MDR) увеличилась с 6,2% в 1997–2000 годах до 15,8% в 2013–2016 годах. Доля штаммов с MDR была наиболее высокой среди грамотрицательных неферментирующих бактерий (*P. aeruginosa* – 26,3% и комплекс *Acinetobacter baumannii* – 70,6%) [3].

Важной современной проблемой антибиотикотерапии инфекций, вызываемых этими микроорганизмами, является значительное увеличение устойчивости возбудителей к карбапенемам, связанное с продукцией приобретенных карбапенемаз. Для продуцентов карбапенемаз, кроме устойчивости практически ко всем β -лактамам, характерна ассоциированная устойчивость к антибиотикам других групп, особенно к аминогликозидам и фторхинолонам [4, 5]. Выявление продукции карбапенемаз, а также кодирующих их генов у возбудителей ИСМП являлось важной задачей многоцентровых эпидемиологических исследований. В рамках Европейской сети наблюдения за карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями EuSCAPE в 2013–2014 гг. в 36 странах-участниках выявлен 2301 изолят *K. pneumoniae*, продуцирующий карбапенемазы KPC, NDM, OXA-48, VIM [6]. Ресурс AMRmap (онлайн-платформа анализа данных резистентности к антимикробным препаратам) содержит 901 запись о карбапенемазопродуцирующих изолятах *K. pneumoniae*, выделенных в 2011–2018 гг. в 26 городах Российской Федерации [7]. По данным международных сетей по надзору за устойчивостью к противомикробным препаратам EARS-Net и CAESAR, уровень резистентности инвазивных изолятов *K. pneumoniae*

к карбапенемам в 2018 году в Беларуси был самым высоким среди европейских стран и составил 78% нечувствительных штаммов [5, 8].

Пандемия COVID-19 повысила значимость проблемы распространения антибиотикорезистентных клинически значимых микроорганизмов в организациях здравоохранения. По данным, обобщенным в двух крупных метаанализах, распространенность бактериальных коинфекций и суперинфекций в период пандемии COVID-19 была наиболее высокой у пациентов, госпитализированных в отделения интенсивной терапии, и достигала 41% [9, 10]. Чаще других грамотрицательные бактерии выделялись у пациентов в критических состояниях с вентилятор-ассоциированными пневмониями и инфекциями кровотока. Распространенность всех изолятов Enterobacteriaceae, продуцирующих карбапенемазы и β -лактамазы расширенного спектра, в период пандемии COVID-19 была значительно выше, чем до нее [11, 12].

В современном мире проблема множественной лекарственной устойчивости микроорганизмов приобрела глобальный характер. Микроорганизмы с множественной и экстремальной антибиотикорезистентностью являются причиной возникновения тяжелых форм ИСМП, вызванных условно-патогенными микроорганизмами [13–16]. Нерациональная антибиотикотерапия увеличивает сроки госпитализации пациентов, что приводит к серьезным осложнениям и летальным исходам, нанося огромный экономический ущерб [14–17].

С целью определения микробного пейзажа организаций здравоохранения города Гомеля и Гомельской области, тенденций его изменения для своевременной оценки эпидемиологической обстановки и проведения эффективных профилактических и противоэпидемических мероприятий, разработки и внедрения более эффективных подходов к лечению инфекций, сдерживанию формирования и распространения устойчивости к антибактериальным препаратам во исполнение приказа Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 16.03.2012 № 292, а также приказа управления здравоохранения Гомельского облисполкома от 07.06.2012 № 589 специалистами Гомельского областного ЦГЭ и ОЗ проведена организационная работа по внедрению программы WHONET в организации здравоохранения города Гомеля и Гомельской области как элемента инфекционного контроля. С 2014 года в организациях здравоохранения Гомельской области активно проводится мониторинг антибиотикорезистентности клинически значимых микроорганизмов к антибактериальным препаратам с использованием программы WHONET.

Объектами исследования при проведении микробиологического мониторинга являются пациенты с инфекционными заболеваниями, вызванными патогенными и условно-патогенными бактериями, клинически значимые изоляты микроорганизмов, подлежащие мониторингованию. В систему надзора за антибиотикорезистентностью с использованием программы WHONET в Гомельской области включены микробиологические лаборатории 19 центров гигиены и эпидемиологии, в том числе Гомельский областной ЦГЭ и ОЗ, 5 областных стационаров (учреждения: «Гомельская областная клиническая больница», «Гомельская областная детская клиническая больница», «Гомельская областная туберкулезная клиническая больница», «Гомельская областная инфекционная клиническая больница», «Гомельский областной клинический кожно-венерологический диспансер»), 2 центральных районных больниц (УЗ «Мозырская ЦРБ», УЗ «Речицкая ЦРБ»).

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

С использованием созданной системы надзора за антибиотикорезистентностью определить генетические детерминанты антибиотикорезистентности грамотрицательных бактерий – возбудителей инфекций кровотока и оценить их этиологическое значение в период пандемии COVID-19.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На протяжении пятилетнего периода (2018–2022 гг.) на базе микробиологической лаборатории ГУ «Гомельский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» в ходе многоцентрового исследования было выделено 249 штаммов грамотрицательных бактерий с множественной (MDR) или экстремальной (XDR) устойчивостью к антибиотикам из крови пациентов, госпитализированных в организациях здравоохранения Гомеля и Гомельской области. В их числе 135 MDR- и XDR-штаммов *K. pneumoniae*, 91 MDR-штамм *A. baumannii* и 23 MDR- и XDR-штамма *P. aeruginosa*. Критерием включения в исследование являлось наличие устойчивости к карбапенемам (имипенему и/или меропенему), поскольку продукция карбапенем-гидролизующих ферментов является наиболее значимым маркером XDR. Детекция генов карбапенемаз выполнена методом ПЦР в режиме реального времени с использованием диагностических наборов «АмплиСенс MDR MBL-FL», «АмплиСенс MDR KPC/OXA-48-FL», «АмплиСенс MDR A.b.-OXA-FL» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, г. Москва, Российская Федерация.

Дополнительно проведен сравнительный анализ этиологической структуры и профилей резистентности 176 инвазивных изолятов, выделенных при исследовании крови на стерильность в условиях пандемии COVID-19. Контрольную группу составил 171 изолят положительных гемокультур, изученных до пандемии COVID-19 в 2019 году.

Анализ микробиологической информации проводили с помощью программного обеспечения микробиологической лаборатории WHONET 2020 (ВОЗ, Женева), лабораторной информационной системы АРМ «Клиническая микробиология».

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Структурно-функциональная схема разработанной программы «Автоматизированное рабочее место (АРМ) «Клиническая микробиология» представлена на рис. 1.

Данные об образцах биоматериалов, доставляемых в микробиологическую лабораторию, и результаты их исследования вносятся в базу данных АРМ «Клиническая микробиология», ежедневно производится формирование базы данных, а также оперативная передача полученных результатов в формате pdf на электронные адреса организаций здравоохранения. Данные АРМ «Клиническая микробиология» ежемесячно автоматически пополняют базу программы WHONET. В базу программы WHONET Гомельского областного ЦГЭ и ОЗ ежемесячно собираются данные из всех микробиологических лабораторий области (из центров гигиены и эпидемиологии, а также организаций здравоохранения, в которых есть микробиологические лаборатории). Вся база данных программы по области ежеквартально направляется в Национальный референс-центр по надзору за антибиотикорезистентностью РНПЦ эпидемиологии и микробиологии. На каждой административной территории Гомельской

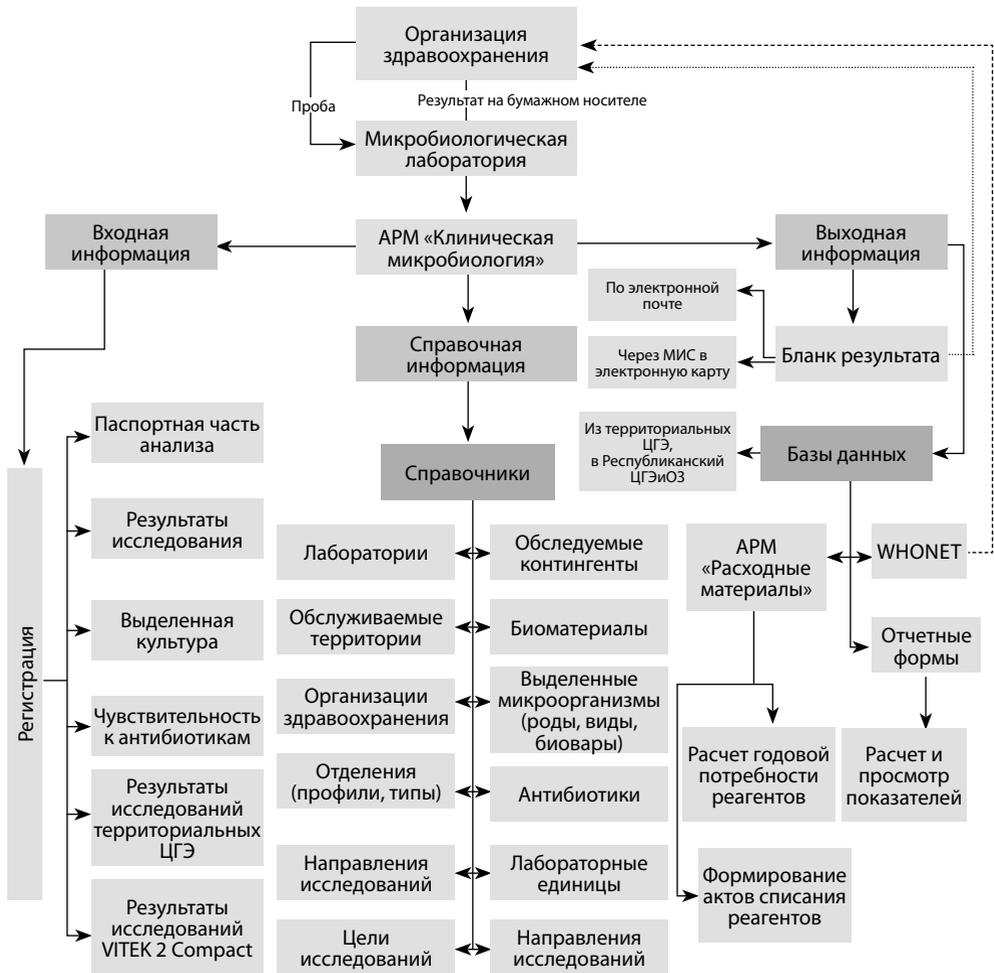


Рис. 1. Лабораторная информационная система АРМ врача-бактериолога «Клиническая микробиология»
Fig. 1. Laboratory information system AWP of a bacteriologist "Clinical Microbiology"

области программа инсталлирована в организациях здравоохранения, а также в центрах гигиены и эпидемиологии. Ежемесячно информация о резистентности микроорганизмов, выделяемых в микробиологических лабораториях центров гигиены и эпидемиологии (в формате компьютерной базы данных WHONET), представляется в организации здравоохранения. Анализ данных проводится ежеквартально врачами-эпидемиологами (помощниками врачей-эпидемиологов) центров гигиены и эпидемиологии и направляется в курируемые стационары. В стационарах области приказами по учреждению здравоохранения назначены ответственные лица (врачи, заместители главных врачей или заведующие отделениями), курирующие программу WHONET (рис. 2).

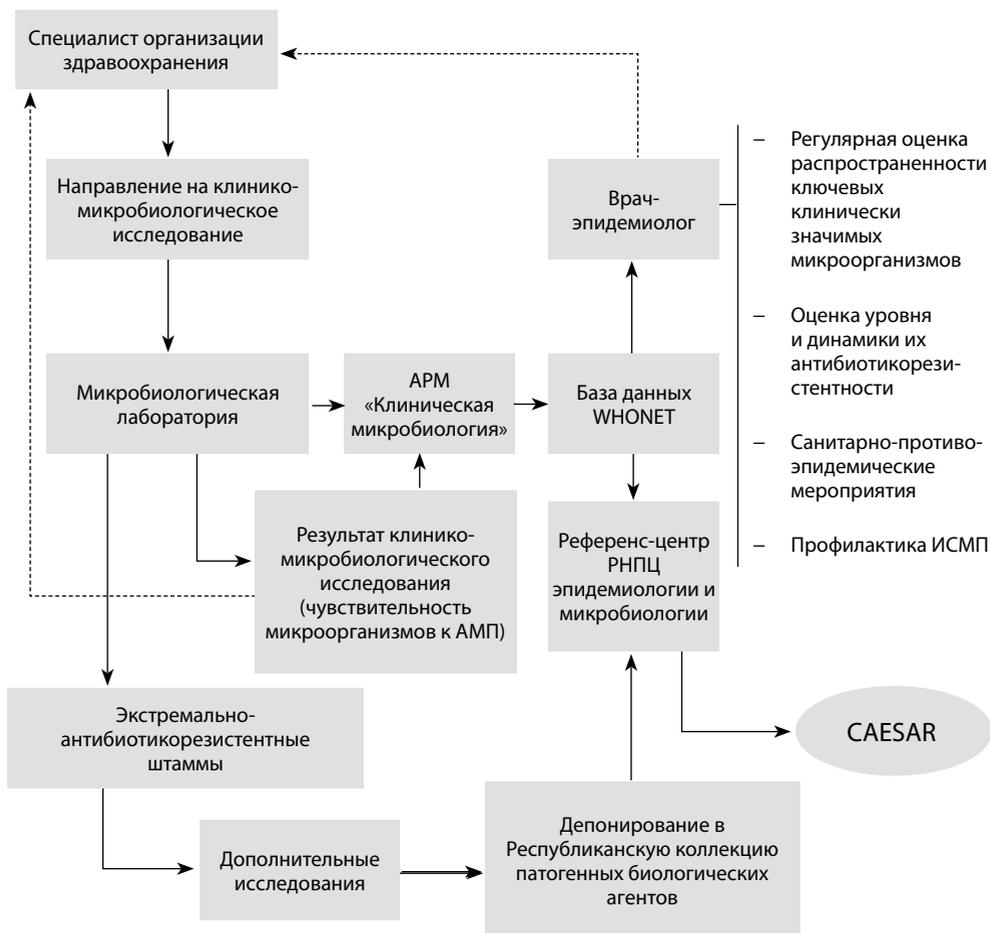


Рис. 2. Схема взаимодействия участников системы надзора за антибиотикорезистентностью Гомеля и Гомельской области
Fig. 2. Scheme of interaction between participants in the antibiotic resistance surveillance system of the city of Gomel and the Gomel region

При изучении с использованием разработанной системы надзора особенностей динамических изменений этиологической структуры и профилей резистентности госпитальных инвазивных изолятов установлено, что всего в качестве положительных гемокультур в 2020 году выделено 176 изолятов (в 2019 году – 171). Общая высеваемость в 2020 году составила 16,0% (в 2019 году – 11,05%, $p < 0,05$).

В этиологической структуре инфекций кровотока в 2020 году отмечено увеличение частоты выделения грамотрицательных бактерий (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *B. cepacia*, *S. paucimobilis*) в сравнении с 2019 годом – 44,3% и 35,1% соответственно ($p < 0,01$). Среди грамотрицательных бактерий отмечено увеличение доли до 66,7% представителей семейства *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae*, *E. coli*, *Proteus mirabilis*), в 2019 году частота их

выделения составила 55,0% ($p < 0,01$). Первое место по частоте выделения занимали штаммы *K. pneumoniae* – 67,3%. Частота выделения изолятов *K. pneumoniae* в общей структуре в 2020 г. увеличилась в 1,5 раза по сравнению с 2019 г. (19,9% и 12,9% соответственно, $p < 0,01$). Также отмечено увеличение выделения штаммов *P. aeruginosa* с 2,9% в 2019 году до 3,4% в 2020 году (рис. 3).

Следует отметить, что увеличение выделения в качестве положительных гемокультур штаммов *K. pneumoniae* на фоне пандемии COVID-19 может быть связано с их высокими уровнями антибиотикорезистентности, продукцией генов карбапенемаз, высокой вирулентностью. Возможно, вызванная вирусом SARS-CoV-2 иммуносупрессия способствует интенсивной колонизации высоковирулентными штаммами *K. pneumoniae* стерильных локусов.

В период пандемии новой коронавирусной инфекции выделенные инвазивные изоляты *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* обладали наибольшим потенциалом антибиотикорезистентности в сравнении с периодом до пандемии COVID-19. Они также характеризуются высокой степенью адаптации к условиям существования в организациях здравоохранения. В табл. 1 представлена сравнительная антибиотикорезистентность клинически значимых грамотрицательных бактерий, выделенных из крови от пациентов организаций здравоохранения Гомеля в 2019 и 2020 гг., к скрининговым антибактериальным препаратам.

Выделенные на фоне пандемии COVID-19 штаммы *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* демонстрируют рост резистентности к основным антимикробным препаратам, формируя XDR. Устойчивость *A. baumannii*, *P. aeruginosa* к цефалоспорином III–IV поколения, карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам достигла рубежа в 100%. Устойчивость *K. pneumoniae* к цефалоспорином III–IV поколения, карбапенемам превысила 92%, фторхинолонам, аминогликозидам – 84,0%.

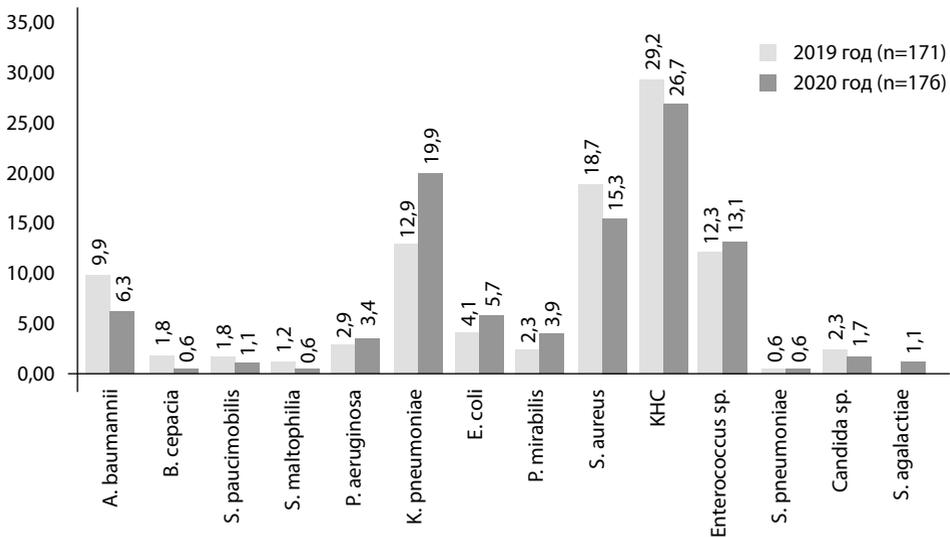


Рис. 3. Этиологическая структура инфекций кровотока в 2019–2020 гг. (частота выделения положительных гемокультур, %)

Fig. 3. Etiological structure of bloodstream infections in 2019–2020 (frequency of isolation of positive blood cultures, %)

Таблица 1

Уровень антибиотикорезистентности штаммов *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* в 2019 и 2020 гг. (% нечувствительных штаммов)

Table 1

The level of antibiotic resistance of *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* strains in 2019 and 2020 (% insensitive strains)

Антибиотик	<i>K. pneumoniae</i>		<i>A. baumannii</i>		<i>P. aeruginosa</i>	
	2019 год (n=22)	2020 год (n=35)	2019 год (n=12)	2020 год (n=15)	2019 год (n=5)	2020 год (n=6)
	%±SD	%±SD	%±SD	%±SD	%±SD	%±SD
Цефтриаксон	88,9±7,4	93,1±4,7	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0
Цефтазидим	91,7±8,0	96,8±3,2	100,0±0,0	100,0±0,0	80,0±17,9	100,0±0,0
Цефотаксим	87,5±8,3	92,9±4,9	91,7±8,0	100,0±0,0	100,0±0,0	100,0±0,0
Цефепим	85,0±8,0	92,6±5,0	100,0±0,0	100,0±0,0	75,0±21,7	100,0±0,0
Цефоперазон/сульбактам	–	–	80,0±17,9	88,9±10,5	–	–
Имипенем	84,6±10,0	92,2±4,9	85,7±13,2	100,0±0,0	80,0±17,9	100,0±0,0
Меропенем	75,0±9,7	82,1±7,2	93,3±6,4	100,0±0,0	80,0±17,9	100,0±0,0
Гентамицин	61,5±13,5	72,0±9,0	70,0±14,5	90,0±9,5	75,0±21,7	100,0±0,0
Тобрамицин	78,6±11,0	84,6±7,3	66,7±19,3	90,0±9,5	60,0±21,9	100,0±0,0
Ципрофлоксацин	75,0±10,8	78,3±8,6	81,8±11,6	100,0±0,0	75,0±21,7	100,0±0,0
Левифлоксацин	77,3±8,9	84,0±7,3	80,0±12,7	100,0±0,0	75,0±21,7	100,0±0,0
Тетрациклин	68,2±9,9	76,0±8,2	63,6±14,5	72,7±13,4	100,0±0,0	100,0±0,0
Тигециклин	27,3±9,5	36,4±10,3	7,7±13,9	11,1±10,5	100,0±0,0	100,0±0,0
Колистин	19,0±8,6	26,1±9,2	8,3±8,0	9,1±8,7	9,1±21,7	40,0±21,9

Продукция карбапенемаз выявлена у 21,7% штаммов *P. aeruginosa* (МБЛ VIM), всех протестированных штаммов *A. baumannii* (OXA-23 у 3,3% изолятов, OXA-40 – у 96,7%), у 48,2% штаммов *K. pneumoniae* OXA-48, у 14,8% изолятов карбапенемаза KPC, у 32,6% металло-β-лактамаза NDM, еще 4,4% являлись копродукентами β-лактамаз OXA-48 и NDM. Сведения о выявленных генах карбапенемаз представлены в табл. 2.

Таблица 2

Гены карбапенемаз экстремально-антибиотикорезистентных инвазивных изолятов *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*

Table 2

Carbapenemase genes of extremely antibiotic-resistant invasive isolates of *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*

β-лактамазы			<i>K. pneumoniae</i> (n=135)		<i>A. baumannii</i> (n=91)		<i>P. aeruginosa</i> (n=23)	
			n	%±SD	n	%±SD	n	%±SD
Сериновые	Класс А	KPC	20	14,8±3,1				
		OXA-48	65	48,2±4,3				
	Класс D	OXA-40			88	96,7±2,2		
		OXA-23			3	3,3±1,9		
Металло-β-лактамазы	Класс B	NDM	44	32,6±4,0				
		VIM					5	21,7±8,6
Копродукция нескольких карбапенемаз		OXA-48 + NDM	6	4,4±1,8				

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показано, что экстремальная антибиотикорезистентность грамотрицательных бактерий (*K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa*) ассоциирована с продукцией сериновых карбапенемаз. У 63,0% изолятов *K. pneumoniae* выявлены гены blaOXA-48 (48,2%), blaKPC (14,8%), только 32,6% изолятов продуцировали гены blaNDM, у 4,4% одновременно обнаружены гены blaOXA-48 и blaNDM. Все штаммы *A. baumannii* продуцировали OXA-карбапенемазы. Требуется внедрение адекватных мер инфекционного контроля, направленных на сдерживание распространения карбапенемазо-продуцирующих микроорганизмов в госпитальной среде.

В этиологической структуре инфекций кровотока в период пандемии COVID-19 штаммы *K. pneumoniae* занимали первое место по частоте выделения (67,3%) среди грамотрицательных бактерий. Выделенные в период пандемии из крови штаммы *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* демонстрировали рост резистентности к основным противомикробным лекарственным средствам, формируя XDR.

На современном этапе совершенствование системы эпидемиологического надзора невозможно без практического применения лабораторных информационных систем, которые требуют постоянного улучшения методологии сбора данных, процесса обработки информации и представления итоговых результатов. Разработанная лабораторная информационная система АРМ врача-бактериолога «Клиническая микробиология» обеспечивает оперативную электронную передачу микробиологических заключений и позволяет получать доступ к результатам микробиологических исследований в каждой конкретной организации здравоохранения, а также к систематизированным, упорядоченным данным по микробному пейзажу и профилям антибиотикорезистентности микроорганизмов, циркулирующих в организациях здравоохранения на региональном уровне.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sukhorukova M., Edelstein M., Skleenova E., Ivanchik N., Shek E., Dekhnich A., Kozlov R. Antimicrobial resistance of nosocomial Acinetobacter spp. isolates in Russia: results of multicenter epidemiological study «MARATHON» 2013–2014. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(1):42–48. (in Russian)
2. Sukhorukova M., Edelstein M., Skleenova E. Antibiotic resistance of nosocomial strains of Enterobacteriaceae in Russian hospitals: results of the multicenter epidemiological study "MARATHON" 2013–2014. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(1):49–56. (in Russian)
3. Diekema DJ., Hsueh P.R., Mendes R.E., Pfaller M.A., Rolston K.V. The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019;63(7):e00355-19. doi: 10.1128/AAC.00355-19
4. Ageevets V., Lazareva I., Sidorenko S. The problem of resistance to carbapenem antibiotics: distribution of carbapenemase in the world and Russia, epidemiology, diagnosis, treatment options. *Pharmateka*. 2015;307(14):9–16. (in Russian)
5. European Centre for Disease Prevention and Control. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2018*. Stockholm: ECDC; 2019.
6. Grundmann H., Glasner C., Albigier B. Occurrence of carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in the European survey of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE): a prospective, multinational study. *The Lancet. Infectious diseases*. 2017;17(2):153–163. doi: 10.1016/S1473-3099(16)30257-2
7. Kuzmenkov A., Trushin I., Avramenko A., Edelstein M., Dekhnich A., Kozlov R. AMRmap: AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(2):84–90. (in Russian)
8. *Central Asian and Eastern European surveillance of antimicrobial resistance. Annual report 2019*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2019.
9. Langford B.J., So M., Leung V., Raybardhan S., Lo J., Kan T. Predictors and microbiology of respiratory and bloodstream bacterial infection in patients with COVID-19: living rapid review update and meta-regression. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022;28:491e501. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.008
10. Musuuzza J.S., Watson L., Parmasad V., Putman-Buehler N., Christensen L., Safdar N. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2021;16:e0251170. doi: 10.1371/journal.pone.0251170
11. Ippolito M., Misseri G., Catalisano G., Marino C. Ventilator-associated pneumonia in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Antibiotics (Basel)* 2021;10:545. doi: 10.3390/antibiotics10050545.

12. Fumagalli J., Panigada M., Klompas M., Berra L. Ventilator-associated pneumonia among SARS-CoV-2 acute respiratory distress syndrome patients. *Current Opinion in Critical Care*. 2022;28:74e82. doi: 10.1097/mcc.0000000000000908
13. Siegel J.D., Rhinehart E., Jackson M., Chiarello L., the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee Acknowledgement: The authors and HICPAC gratefully acknowledge Dr. Larry Strausbaugh for his many contributions and valued guidance in the preparation of this guideline. *Management of Multidrug-Resistant Organisms in Healthcare Settings*, 2006. Available at: http://www.cdc.gov/hicpac/mdro/mdro_0.html
14. O'Grady N., Alexander M., Burns L., Patchen D., Garland J., the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC) *Guidelines for the Prevention of Intravascular Catheter-Related Infections*, 2011. Available at: <http://www.cdc.gov/hicpac/bsi/bsi-guidelines-2011.html>
15. Ferri M., Ranucci E., Romagnoli P., Giaccone V. Antimicrobial resistance: A global emerging threat to public health systems. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2017;57(13):2857–2876. doi: 10.1080/10408398.2015.1077192
16. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clinical microbiology and infection: the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2012;18(3):268–281. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570
17. Michael C.A., Dominey-Howes D., Labbate M. The antimicrobial resistance crisis: causes, consequences, and management. *Frontiers in public health*. 2014;2:145. doi: 10.3389/fpubh.2014.00145