

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 579.61

1.5.11. Микробиология (медицинские науки)

doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-25-34

ПРОБЛЕМЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ПОСТ-ПАНДЕМИЧЕСКОМ ПЕРИОДЕ COVID-19 И ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ

* Антон Анатольевич Галицкий¹, Сергей Дмитриевич Митрохин¹,
Андрей Сергеевич Шкода¹, Ольга Евгеньевна Орлова¹,
Светлана Сергеевна Бочкарева², Ирина Анатольевна Киселева²,
Мария Николаевна Анурова^{2,3}, Андрей Владимирович Алешкин²

¹Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

²Московский научно-исследовательский институт им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация. На фоне пандемии коронавирусной инфекции в России был отмечен значительный рост возникновения штаммов микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью. **Цель:** повышение эффективности профилактических и лечебных мероприятий, направленных на предотвращение циркуляции госпитальных патогенов в отделении реанимации путем использования бактериофагов, активных в отношении полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Acinetobacter baumannii*. **Материалы и методы.** Работа выполнена на базе отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 государственного бюджетного учреждения здравоохранения городской клинической больницы № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы (ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ»). Персонализированный подбор бактериофагов проведен на базе ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. В исследование были включены две группы пациентов, общей численностью 20 человек, находившихся на продленной искусственной вентиляции легких в отделении реанимации и интенсивной терапии. **Результаты.** Ни в одном случае применения бактериофагов не было выявлено токсических и аллергических реакций со стороны пациентов. Патологических изменений биохимических показателей крови в связи с использованием бактериофагов так же не наблюдали. Полная эрадикация патогенов произошла в 60 % случаев. **Заключение.** В результате использования персонализированной фаготерапии эффективность лечения различных нозологических форм ИСМП, вызванной МЛУ штаммами госпитальных возбудителей, повысилась на 30 %, а эффективность стартовой схемы антибиотикотерапии, составила 70 % и более.

Ключевые слова: бактериофаги, инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи, множественная лекарственная устойчивость, пост-пандемический период COVID-19.

Для цитирования: Галицкий А. А., Митрохин С. Д., Шкода А. С., Орлова О. Е., Бочкарева С. С., Киселева И. А., Анурова М. Н., Алешкин А. В. Проблемы антибактериальной терапии госпитальных инфекций в пост-пандемическом периоде COVID-19 и пути их решения // Астраханский медицинский журнал. 2023. Т. 18, № 4. С. 25–34. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-25-34.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

* © Галицкий А.А., Митрохин С.Д., Шкода А.С., Орлова О.Е.,
Бочкарева С.С., Киселева И.А., Анурова М.Н., Алешкин А.В., 2023

PROBLEMS OF ANTIBACTERIAL THERAPY OF HOSPITAL INFECTIONS IN THE POST-PANDEMIC PERIOD OF COVID-19 AND WAYS TO SOLVE THEM

Anton A. Galitsky¹, Sergey D. Mitrokhin¹, Andrey S. Shkoda¹,
Olga E. Orlova¹, Svetlana S. Bochkareva², Irina A. Kiseleva²,
Mariya N. Anurova^{2,3}, Andrey V. Aleshkin²

¹ L.A. Vorohobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

² G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia

³ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract. Due to the coronavirus pandemic in Russia, a significant increase in the emergence of strains of microorganisms with multiple drug resistance was noted. **Objective:** improvement of the effectiveness of prophylactic and therapeutic measures aimed at prevention of hospital pathogens circulation in the intensive care unit by using bacteriophages active against multidrug-resistant strains of *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Acinetobacter baumannii*. **Materials and methods.** The study was conducted on the basis of the Intensive Care Unit No. 2 of L.A. Vorohobov City Clinical Hospital No. 67 of Moscow Healthcare Department. Personalized selection of bacteriophages was carried out on the basis of G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology. The study included two groups of patients, a total of 20 people, who were on prolonged mechanical ventilation in the intensive care unit. **Results.** No toxic and allergic reactions were detected from the patients in all cases of bacteriophages application. Pathological changes of blood biochemical parameters were not observed in connection with the use of bacteriophages. Complete eradication of pathogens occurred in 60 % of cases. **Conclusion.** The effectiveness of treatment of various nosological forms of HAIs caused by MDR strains of hospital pathogens increased by 30%, and the effectiveness of the starting antibiotic therapy regimen was 70% and more as a result of the use of personalized phage therapy.

Keywords: bacteriophages, healthcare-associated infections, multidrug resistance, post-pandemic COVID-19.

For citation: Galitsky A. A., Mitrokhin S. D., Shkoda A. S., Orlova O. E., Bochkareva S. S., Kiseleva I. A., Anurova M. N., Aleshkin A. V. Problems of antibacterial therapy of hospital infections in the post-pandemic period of COVID-19 and ways to solve them. Astrakhan Medical Journal. 2023; 18 (4): 25–34. doi: 10.17021/1992-6499-2023-4-25-34. (In Russ.).

Введение. В медицинском сообществе вызывает очень серьезное беспокойство тот факт, что на фоне пандемии коронавирусной инфекции в России был отмечен значительный рост продажи антибактериальных препаратов в аптеках и закупок их лечебными учреждениями. По данным ряда исследований, более 90 % пациентов с COVID-19 получали антибиотики, как в стационарных, так и в амбулаторных условиях [1-3]. Необоснованная антибактериальная терапия, массово назначавшаяся пациентам с COVID-19, привела к развитию ряда нежелательных явлений, в том числе, увеличению штаммов микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), которые могут значительно ухудшить прогноз состояния пациента, а порой и привести к развитию жизнеугрожающих последствий [4-6].

Были опубликованы результаты исследования [5], где приведены данные микробиологического мониторинга, проведенного в государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница № 67 имени Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ», ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ) в период пандемии COVID-19 (в 2020–2021 годах), который выявил существенные изменения в больничном пуле бактериальных патогенов, заключающиеся в том, что возбудителями инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются грамотрицательные бактерии, в том МЛУ штаммы.

В таблице 1 представлены, разработанные в период пандемии COVID-19 протоколы стартовой эмпирической антибактериальной терапии при лечении различных нозологических форм ИСМП, развившихся у больных, госпитализированных в ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ, показаны фармакоэкономические аспекты лечения ИСМП, вызываемых как штаммами без значимой резистентности к антибиотикам, так и МЛУ штаммами бактерий: стоимость одного курса терапии

антибиотиками (АБ) может возрастать в 6–12 раз при наличии риска присутствия в госпитальной среде МЛУ штаммов госпитальных патогенов. На рисунке 1 представлены данные по статистическим и фармакоэкономическим показателям лечения госпитальных инфекций в ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ за 2020–2022 годы.

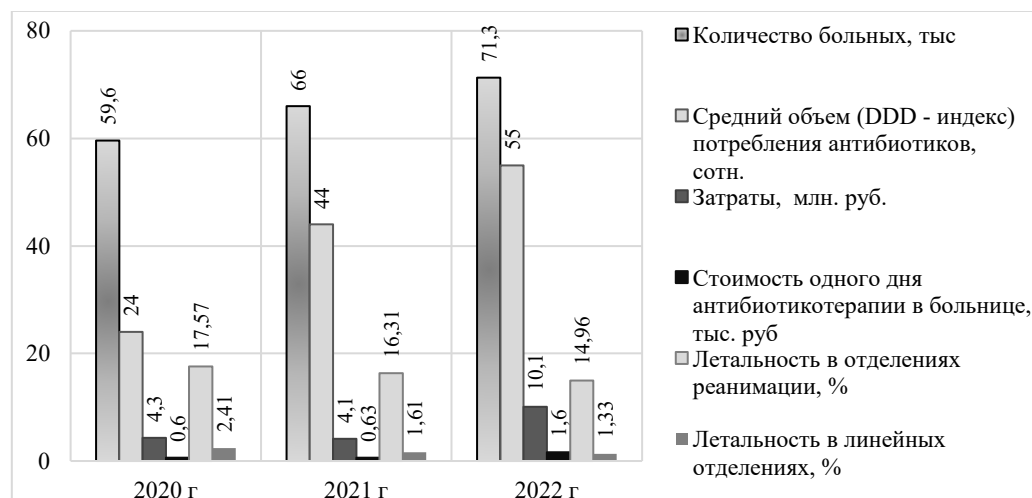


Рис. 1. Статистические, фармакоэкономические показатели антимикробной фармакотерапии ИСМП в отделениях ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ и их эффективность (2020–2022 гг.)

Fig. 1. Statistical, pharmacoeconomic indicators of antimicrobial pharmacotherapy for HAIs in the departments of L.A. Vorohobov City Clinical Hospital MHD and their effectiveness (2020–2022)

В 2022 году наблюдалось ухудшение фармакостатистических показателей антибактериальной терапии (АБТ) ИСМП по сравнению с аналогичным периодом 2020–2021 гг. Хотя, в среднем рост числа случаев ИСМП у госпитализированных в отделения больницы пациентов, а также увеличение объема потребления антибиотиков статистически достоверно не отличались от 2021 года, стоимость одного дня АБТ в больнице выросла в 2,5 раза, а общие затраты на приобретение лекарственных препаратов, необходимых для эффективной терапии ИСМП, вызванных штаммами с МЛУ, увеличились, по сравнению с 2021 г., в 2,4 раза. При этом летальность, являющаяся наиболее точным показателем для оценки эффективности лечебного процесса, продемонстрировала устойчивую динамику к снижению.

Таким образом, в связи с ростом количества возникновения ИСМП, врачи вынуждены переходить от малозатратных, но неэффективных, в данной ситуации схем лечения, на сверхдорогие, но адекватные схемы антибиотиков, стоимость лечения одного случая ИСМП при этом в стационаре может обходиться в отдельных случаях сопоставимо с химиотерапией больных с онкопатологией. Для того, чтобы добиться снижения себестоимости разработанных и применяемых схем АБТ параллельно с разработкой эффективных схем антибиотикотерапии ИСМП, вызванных МЛУ патогенами, проводили изучение возможности применения бактериофагов. Препараты бактериофагов с успехом применяют для лечения амбулаторных кишечных и респираторных заболеваний, вызванных бактериями родов *Klebsiella*, *Escherichia*, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Shigella*, *Salmonella*, *Enterococcus*. Благодаря узкой специфичности действия, бактериофаги, в отличие от антибиотиков, не угнетают нормальную микрофлору биотопов хозяина, не подавляют иммунной защиты, а также не вызывают аллергизации организма. Возможность преодоления первичной фагоустойчивости бактерий обеспечивает актуальность этой группы препаратов в отношении современных возбудителей гнойно-воспалительных инфекций. Поэтому лечебно-профилактические бактериофаги приобретают все большую актуальность и востребованность для практического здравоохранения [8, 9].

Цель: повысить эффективности профилактических и лечебных мероприятий, направленных на предотвращение циркуляции госпитальных патогенов в отделении реанимации и интенсивной терапии путем использования бактериофагов, активных в отношении полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и *Acinetobacter baumannii*, подобранных в соответствии с индивидуализированным алгоритмом, разработанным ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на базе отделения реанимации и интенсивной терапии № 2 (ОРИТ) ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ. Персонафицированный подбор бактериофагов проведен на базе ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. В исследование были включены две группы пациентов, общей численностью 20 человек, находившихся на продленной искусственной вентиляции легких в ОРИТ ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ в 2022 г.

Таблица 1. ГКБ № 67 им. Л.А. Ворохобова ДЗМ: протоколы стартовой эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) в 2022 г. и фармакоэкономические аспекты лечения ИСМП
Table 1. L.A. Vorobov City Clinical Hospital MHD: protocols for starting empirical antibacterial therapy (ABT) in 2022 and pharmacoeconomic aspects of the treatment of HAI

Подразделение	Факторы риска	Стартовая терапия	Суточная стоимость	Альтернативная терапия	Суточная стоимость
Палата общего профиля	Пациент ранее не получал АБ – фактора риска нет	[Цефотаксим+сульбактам] по 1,5–3 г; в/в; каждые 8 ч + моксифлоксацин/левофлоксацин по 400/500 мг; вн., в/в; каждые 24/12–24 ч	2300,0 руб.	[Цефотаксим+сульбактам] по 1,5–3 г; в/в; каждые 8 ч + фосфомицин по 3–4 г; в/в; каждые 8 ч	6594,0 руб.
Палата общего профиля	Пациент ранее получал АБ: фактор риска – пенициллины, в т.ч., защищенные аминопенициллины макролиды, фторхинолоны	[Цефотаксим+сульбактам] по 3 г; в/м, в/в; каждые 6–8 ч + фосфомицин по 4г; в/в; каждые 6–8 ч	4647,0 руб.	Пиперациллин+тазобактам] по 4,5 г; в/в; каждые 6 ч + фосфомицин по 4 г; в/в; каждые 6 ч	8350,0 руб.
Блок интенсивной терапии	Пациент ранее получал АБ: фактор риска – пенициллины, макролиды, фторхинолоны, цефалоспорины 3 поколения	[Цефепим+сульбактам] по 2 г; в/в; каждые 6–8 ч + азтреонам по 2г; в/в; каждые 6 ч + фосфомицин по 4 г; в/в; каждые 6 ч			20394,0 руб.
Блок интенсивной терапии	Пациент на самостоятельном дыхании, фактор риска – ранее получал АБ, в т.ч. ингибиторзащищенными цефалоспорины	Биапенем (или дорипенем) по 0,6 г (0,5 г); в/в; каждые 8 ч + линезолид по 600 мг; в/в; каждые 12 ч	14038,0 руб.	Полимиксин В по 75 мг; в/в; каждые 12 ч + тигециклин – по инструкции / офф-лейб; в/в	7378,0 руб.
Блок интенсивной терапии	Пациент на ИВЛ, фактор риска – вентилятор-ассоциированная пневмония, в анамнезе разные схемы АБ терапии	Полимиксин В по 75 мг; в/в; каждые 12 ч + тигециклин – по инструкции / офф-лейб; в/в + фосфомицин по 4 г; в/в; каждые 6 ч + амикацин 15 мг/кг; в/в; каждые 24 ч	12424,0 руб.	[Цефтазидим+авибактам] по 2,5 г; в/в; каждые 8 ч ± азтреонам по 2 г; в/в; каждые 6 ч ± линезолид по 600 мг; в/в; каждые 12 ч	34627,0 руб.

Примечание: в/в – внутривенное введение; в/м – внутримышечное введение; вн. – внутрь
Note: iv – intravenous administration; im – intramuscular administration; in. – ingestion

У пациентов первой группы (10 человек, апрель 2022 г.) была проведена трехкратная санация полости рта с помощью бактериофагов. Для однократной обработки использовали 20 мл бактериофагового препарата. В таблице 2 представлены данные по исходно контаминированным

Klebsiella pneumoniae локусам.

У пациентов второй группы (10 человек, обследован 21 локус, сентябрь 2022 г.) при проведении микробиологического скрининга выявлены грамотрицательные патогены ($n = 13$), в том числе: *Pseudomonas aeruginosa* из крови у одного пациента, у 8 пациентов – из содержимого трахеобронхиального дерева; *Acinetobacter baumannii* – из содержимого трахеобронхиального дерева у одного пациента, у одного пациента из мочи; *Klebsiella pneumoniae* – из мочи у двух пациентов (табл. 2). Все пациенты второй группы получали бактериофаги по 20 мл на прием через зонд внутривентрикулярно в течение пяти дней подряд.

Оценка переносимости бактериофагов, обследование на наличие аллергических реакций, других побочных эффектов в отделении реанимации и интенсивной терапии осуществлялось лечащим врачом-реаниматологом. Комплексная оценка эффективности использования бактериофагов в рамках наблюдения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии осуществлялась по данным микробиологического мониторинга и широты выявления грамотрицательных патогенов после курса персонализированной фаготерапии.

Назначение бактериофаговых препаратов проводилось в соответствии с алгоритмом индивидуализированного подбора («дорожной карты»), состоящего из трех последовательных стадий:

1. определение чувствительности бактерии-мишени к бактериофагу с учетом эффективности фаговой инфекции на штамме – возбудителе, выделенном от конкретного пациента;
2. определение нейтрализующих IgG-антител к используемому бактериофагу в сыворотке пациента с помощью иммуноферментной тест-системы;
3. подбор лекарственной формы и пути введения бактериофага в очаг инфекции с учетом значения множественности инфицирования (отношение титра фагов, содержащихся в препарате с учетом потерь на достижение очага инфекции, к количеству бактерии-возбудителя, высеваемому из очага инфекции должно быть в интервале от 1 до 100) [10, 11].

В работе использованы бактериофаги, охарактеризованные и депонированные сотрудниками лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. Для обоснованного и безопасного обновления штаммовых составов фагов, используемых против возбудителей ИСМП, в ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора создана коллекция фено- и генотипически охарактеризованных бактериофагов, включаемых в готовую лекарственную форму по требованию стационара.

Литическую активность фагов при их подборе в рамках персонализированной фаготерапии на первом этапе оценивали методом spot-теста. В чашки Петри разливали 1,5 % мясо-пептонный агар, в которые после застывания и подсушивания агара, наносили по 0,1 мл 16–18 часовой бульонной бактериальной культуры и распределяли ее по всей поверхности чашки, чтобы получить равномерный сплошной рост культуры. После полного высыхания, на чашки Петри каплями наносили бактериофаги. Затем, после впитывания жидкости в среду, чашки переворачивали вверх дном и помещали в термостат при 37°C на 24 ч. На следующие сутки производили учет результатов – наличие или отсутствие «пятна лизиса» [11, 12]. Метод Грациа (метод агаровых слоев) проводили в соответствии с ОФС 1.7.1.0002.15 «Бактериофаги лечебно-профилактические» государственной фармакопеи России.

Для определения антифаговых IgG-антител использовали иммуноферментный анализ с применением сконструированных в МНИИЭМ им. Г. Н. Габричевского тест-систем [12].

Результаты исследования и их обсуждение. При микробиологическом скрининге первой группы пациентов *Klebsiella pneumoniae* высевалась у всех пациентов из эндотрахеального аспирата. Количество случаев успешной эрадикации *K. pneumoniae* с помощью бактериофагов составило 60,0 % (табл. 2.).

У всех пациентов из второй группы до начала исследования высевались полирезистентные штаммы грамотрицательных бактерий. Всего обследовали клинический материал из 21 локуса, в 13 (61,9 %) из которых идентифицировали: *P. aeruginosa* – 69,2 % (9 из 13 локусов), *A. baumannii* – 15,4 % (2 из 13), *K. pneumoniae* – 15,4 % (2 из 13).

Ни в одном случае применения бактериофагов не было выявлено токсических и аллергических реакций со стороны пациентов. Патологических изменений биохимических показателей крови в связи с использованием бактериофагов так же не наблюдали.

Полная эрадикация патогенов произошла у 6 пациентов из 10, что составило 60 % (табл.2).

Были санированы 9 локусов из 13 (69,2 %), в которых до начала применения бактериофагов выявляли грамотрицательные госпитальные патогены, в том числе: 5 из 9 локусов, в которых определяли полирезистентные штаммы *P. aeruginosa*, 2 из 2 локусов, в которых идентифицировали

полирезистентные штаммы *A. baumannii*, 2 из 2 локусов, в которых высевались полирезистентные штаммы *K. pneumoniae*.

У второй группы пациентов через сутки после окончания курса персонифицированной фаготерапии были исследованы образцы кала, мочи и эндотрахеального аспирата с целью определения в них штаммов бактериофагов, входящих в препараты. В клиническом материале, полученном у 7 из 10 пациентов, удалось детектировать ряд штаммов бактериофагов, входящих в препараты.

Значительные титры бактериофагов в отдельных локусах коррелировали с уменьшением КОЕ и последующей элиминацией в этих отделах чувствительных к данному фагу полирезистентных штаммов госпитальных патогенов. При повторном обследовании, проведенном через 72 часа после окончания приема бактериофагов, оригинальные штаммы бактериофагов в клиническом материале пациентов не обнаруживались (чувствительные к данным бактериофагам бактериальные штаммы также отсутствовали).

Таблица 2. Результаты санации полости рта с помощью бактериофагов у пациентов ОРИТ
Table 2. Results of oral cavity sanitation using bacteriophages in patients of the ICU

Номер пациента	Исследуемый локус	Наличие патогенов	Дата применения бактериофага	Штамм бактериофага	Дата повторного обследования	Локус	Наличие патогенов
1	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>	14.07.22	KPV15	21.04.22	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>
2	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>	14.07.22	KPV811	15.04.22	ЭТА	-
3	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>	14.07.22	KPV15	15.04.22	ЭТА	-
4	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>	14.07.22	KPV15, KPV811	14.04.22	ЭТА	-
5	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>	14.07.22	KPV15	15.04.22	ЭТА	-
6	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>	14.07.22	KPV811	24.04.22	ЭТА	-
7	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>	14.07.22	KPV15, KPV811	15.04.22	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>
8	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>	14.07.22	KPV15, KPV811	24.04.22	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>
9	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>	14.07.22	KPV811	28.04.22	ЭТА	-
10	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>	14.07.22	KPV811	15.04.22	ЭТА	<i>K. pneumoniae</i>
11	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	03.09.22	PA5, PA10	10.09.22	ЭТА	-
12	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	05.09.22	PA10	12.09.22	ЭТА	-
13	Моча	<i>A. baumannii</i>	05.09.22	PA5	12.09.22	Моча	-
14	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	05.09.22	PA5	12.09.22	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>
15	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	10.09.22	PA5	17.09.22	ЭТА	-
16	Кровь	<i>P. aeruginosa</i>	10.09.22	PA1C	17.09.22	Кровь	-
17	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	18.09.22	PA10	25.09.22	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>
18	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	14.09.22	PA1C	21.09.22	ЭТА	-
19	моча	<i>K. pneumoniae</i>	14.09.22	PA10	21.09.22	моча	-
20	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>	18.09.22	PA5, PA10	25. 09.22	ЭТА	<i>P. aeruginosa</i>

Примечание: «-» – отсутствие патогенов; ЭТА – эндотрахеальный аспират
Note: «-» – absence of pathogens; ETA – endotracheal aspirate

Одним из инновационных подходов к элиминации устойчивых штаммов патогенных бактерий является высокотехнологичная медицинская помощь на основе фаготерапии, включающей в себя индивидуализированный алгоритм подбора штаммового состава бактериофагов с учетом быстрого изменения циркулирующих штаммов-возбудителей и формирования антифагового иммунитета. Назначение бактериофагов без предварительного определения чувствительности к ним возбудителя может привести к отсутствию эффективности лечения [8]. В результате полученных данных апробирована, предложенная ранее рядом авторов, концепция персонализированного подхода к фаготерапии различных нозологических форм ИСМП у пациентов многопрофильного стационара [7].

По итогам проведенной работы было доказано, что для персонализированной фаготерапии должны использоваться бактериофаги, входящие в зарегистрированные в установленном законом порядке лекарственные препараты, активные в отношении ведущих возбудителей ИСМП. В данном исследовании все фаги в рамках коллекционного депонирования в Федеральном научно-методическом

центре по изучению и идентификации бактериофагов (МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского) прошли дополнительные микробиологические и молекулярно-генетические исследования (полногеномное секвенирование с последующим биоинформатическим анализом), исключающие наличие в препарате умеренных бактериофагов, а также фармакокинетические испытания на лабораторных животных. Стерильные фильтраты фаголизатов были подвергнуты контролю на содержание эндотоксина (не более 50 ЕЭ/мл).

В результате использования данной методики эффективность фаготерапии различных нозологических форм ИСМП в больнице № 67, вызванной МЛУ штаммами госпитальных возбудителей, повысилась на 30 %, а эффективность стартовой схемы антибиотикотерапии, составила 70 % и более. Экономический эффект от сочетания антибиотикотерапии и фаготерапии («бустертерапия») составил более 3000000 рублей по сравнению с применением только одних антибиотиков при лечении больных с ИСМП, вызванных МЛУ штаммами госпитальных патогенов (табл. 3).

Таблица 3. **Фармакоэкономические аспекты комбинированного (антибиотики + фаги) лечения ИСМП, вызываемых бактериями с различными видами антибиотикорезистентности**

Table 3. **Pharmacoeconomic aspects of combined (antibiotics + phages) treatment of healthcare-associated infections caused by bacteria with different types of antibiotic resistance**

Пациент с ИСМП	Антибактериальная терапия (АБТ) ИСМП		Комбинированная (антибиотики + фаги) терапия (КБТ) ИСМП		
	Суточные затраты на АБТ, руб.	Затраты на курс АБТ (10 дней), руб.	Затраты на курс фаготерапии (5 дней)	Затраты на курс КБТ (3+5 = 8 дней), руб.	Коэффициент снижения затрат при КБТ
Патоген без множественной резистентности к антибиотикам	≥ 2500	≥ 25000	3000	≥ 10 500	2,3
MDR – штамм патогена	≥ 5600	≥ 56 000	3000	≥ 19 800	2,8
XDR/PDR – штамм патогена	≥ 30 000	≥ 300 000	3000	≥ 93 000	3,2

Заключение. Поступление пациентов в отделения реанимации и интенсивной терапии, длительное использование девайсов, нерациональное применение антибиотиков в период пандемии COVID-19 являются факторами, повышающими вероятность инфицирования возбудителями с МЛУ, ответственными за ИСМП. Больничная среда является резервуаром для передачи устойчивых к антибиотикам патогенов и способствует появлению новых комбинаций. Эволюционные изменения и обмен генетической информацией могут происходить как внутри популяций внутрибольничных инфекций на разных поверхностях, так и внутри организма самих пациентов, что приводит к непрерывному изменению штаммов-возбудителей ИСМП в ОРИТ и влечет за собой необходимость адаптации применяемых схем АБТ. В работе показана эффективность использования алгоритма персонализированной терапии бактериофагами не только с точки зрения микробиологической и терапевтической эффективности, но с фармакоэкономической позиции, что часто может быть определяющим в выборе схем АБТ.

Раскрытие информации. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список источников

1. Тапальский Д. В., Карпова Е. В., Акуленок О. М., Окулич В. К., Генералов И. И., Лескова Н. Ю., Антонова Е. Г., Жильцов И. В., Осипкина О. В., Можаровская Л. В., Баранов О. Ю. Антибиотикорезистентность *Klebsiella pneumoniae* на фоне пандемии COVID-19: опыт многопрофильного стационара // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2021. Т. 10, № 3. С. 15–22. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-15-22.
2. Карноух К. И., Лазарева Н. Б. Анализ потребления антибактериальных средств на фоне пандемии COVID-19: уровень стационара // Медицинский Совет. 2021. Т. 16. С. 118–128. doi: 10.21518/2079-701X-2021-16-118-128.
3. Жукова Э. В., Бурова А. А., Мирская М. А., Никитина Г. Ю., Семененко А. В. Структура и антибиотикорезистентность бактериальных патогенов в отделениях высокого риска ИСМП в условиях пандемии COVID-19. Санитарный врач. 2022. № 11. С. 821–832. doi: 10.33920/med-08-2211-03.
4. Bahçe Y. G., Acer Ö., Özüdoğru O. Evaluation of bacterial agents isolated from endotracheal aspirate cultures of Covid-19 general intensive care patients and their antibiotic resistance profiles compared to pre-pandemic conditions // Microbial pathogenesis. 2022. Vol. 164. Article 105409. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105409.
5. Митрохин С. Д., Орлова О. Е., Янковская О. С., Гостева И. В., Галицкий А. А., Карпова И. В., Ведяшкина С. Г., Шкода А. С. Опыт применения антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 на госпитальном этапе лечения (предварительные итоги и рекомендации) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022. Т. 24, №2. С. 181–192. doi: 10.36488/cmac.2022.2.181-192.
6. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: методические рекомендации / под. ред. С. В. Яковлева, М. В. Журавлевой, Д. Н. Проценко, В. Б. Белобородова. М.: Издательство «Перо», 2018. 156 с.
7. Митрохин С. Д., Орлова О. Е., Гостева И. В., Шкода А. С. Потребление антимикробных лекарственных средств в стационаре в зависимости от результатов микробиологического мониторинга ИСМП // Антибиотики и химиотерапия. 2020. Т. 65, № 9–10. С. 21–27. URL: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-21-27>.
8. Начаров П. В., Кривопапов А. А., Шустова Т. И. Общая характеристика, результаты и перспективы клинического применения бактериофаговой терапии. Медицинский совет. 2023. Т. 17, № 7. С. 170–175. URL: <https://doi.org/10.21518/ms2023-106>.
9. Раджабова Х. С., Долинный С. В., Бургасова О. А. Фаготерапия: этапы изучения и применения бактериофагов в практической медицине. Врач. 2023. Т. 34, № 1. С. 64–67. doi: <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-01-14>.
10. Алешкин А. В., Селькова Е. П., Ершова О. Н., Савин И. А., Шкода А. С., Бочкарева С. С., Митрохин С. Д., Киселева И. А., Орлова О. Е., Рубальский Е. О., Зулькарнеев Э. Р. Концепция персонализированной фаготерапии пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, страдающих инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи // Фундаментальная и клиническая медицина. 2018. Т. 3, № 2. С. 66–74. doi: 10.23946/2500-0764-2018-3-2-66-74.
11. Алешкин В. А., Алешкин А. В., Ершова О. Н., Бочкарева С. С., Шкода А. С., Вайнштейн И. И., Ведяшкина С. Г., Митрохин С. Д., Калачева О. С., Орлова О. Е., Киселева О. С., Рубальский Е. О., Зулькарнеев Э. Р. Пат. 2664681 Рос. Федерация, МПК А61К 35/76, А61Р 31/00 Способ лечения инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи, вызванной возбудителем или возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью. Заявл. 06.09.2017; опублик. 21.08.2018. Бюл. № 24.
12. Бочкарева С. С. Конструирование препаратов бактериофагов и клинико-иммунологические аспекты фаготерапии и фагопрофилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи : автореферат дис. ... д-ра биол. наук. Москва, 2023. 48 с.

References

1. Tapal'skiy D. V., Karpova E. V., Akulenok O. M., Okulich V. K., Generalov I. I., Leskova N. Yu., Antonova E. G., Zhil'tsov I. V., Osipkina O. V., Mozharovskaya L. V., Baranov O. Yu. Antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* against the background of the COVID-19 pandemic: experience of the multidisciplinary hospital. Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie = Infectious Diseases: News, Opinions, Training. 2021; 10 (3): 15–22. doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-3-15-22. (In Russ.).
2. Karnouh K. I., Lazareva N. B. Analysis of the antibiotic consumption on the backdrop of the COVID-19 pandemic: hospital level. Meditsinskiy Sovet = Medical Concil. 2021; 16: 118–128. doi: 10.21518/2079-701X-2021-16-118-128. (In Russ.).
3. Zhukova E. V., Burova A. A., Mirskaya M. A., Nikitina G. Yu., Semenenko A. V. Structure and antibiotic resistance of bacterial pathogens in high-risk departments of healthcare-associated infections during the COVID-19 pandemic. Sanitarnyy vrach = Sanitary Doctor. 2022; (11): 821–832. doi: 10.33920/med-08-2211-03. (In Russ.).
4. Bahçe Y. G., Acer Ö., Özüdoğru O. Evaluation of bacterial agents isolated from endotracheal aspirate cultures of Covid-19 general intensive care patients and their antibiotic resistance profiles compared to pre-pandemic conditions. Microbial pathogenesis. 2022; 164: 105409. doi: 10.1016/j.micpath.2022.105409.
5. Mitrokhin S. D., Orlova O. E., Yankovskaya O. S., Gosteva I. V., Galitskiy A. A., Karpova I. V., Vedyashkina S. G., Shkoda A. S. Real-life antimicrobial therapy in hospitalized patients with COVID-19 (preliminary results and recommendations). Klinicheskaya mikrobiologiya i antimirnaya khimioterapiya = Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2022; 24 (2): 181–192. doi: 10.36488/cmac.2022.2.181-192. (In Russ.).

6. The SCAT (Strategy of Control of Antimicrobial Therapy) program in inpatient medical care: guidelines. Eds. by S. V. Yakovleva, M. V. Zhuravlevoy, D. N. Protsenko, V. B. Beloborodova. Moscow: Publishing house "Pero", 2018. 156 pp. (In Russ.).
7. Mitrokhin S. D., Orlova O. E., Gosteva I. V., Shkoda A. S. Appointment of antimicrobial medications in a hospital depending on the results of microbiological monitoring of HAI. *Antibiotiki i khimioterapiya* = Antibiotics and Chemotherapy. 2020; 65 (9–10): 21–27. URL: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-9-10-21-27>. (In Russ.).
8. Nacharov P. V., Krivopalov A. A., Shustova T. I. General characteristics, results and prospects for the clinical application of bacteriophage therapy. *Meditinskiy sovet* = Medical Concil. 2023; 17 (7): 170–175. URL: <https://doi.org/10.21518/ms2023-106>. (In Russ.).
9. Radzhabova Kh. S., Dolinnyy S. V., Burgasova O. A. The evolution of the use of bacteriophages in the practice of treating infectious diseases. *Vrach* = The Doctor. 2023; 34 (1): 64–67. doi: <https://doi.org/10.29296/25877305-2023-01-14>. (In Russ.).
10. Aleshkin A. V., Sel'kova E. P., Ershova O. N., Savin I. A., Shkoda A. S., Bochkareva S. S., Mitrokhin S. D., Kiseleva I. A., Orlova O. E., Rubal'skiy E. O., Zul'karneev E. R. Concept of personalized phage therapy for intensive care unit patients with healthcare-associated infections. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina* = Fundamental and Clinical Medicine. 2018; 3 (2): 66–74. doi: [10.23946/2500-0764-2018-3-2-66-74](https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-2-66-74). (In Russ.).
11. Aleshkin V. A., Aleshkin A. V., Ershova O. N., Bochkareva S. S., Shkoda A. S., Vaynshteyn I. I., Vedyashkina S. G., Mitrokhin S. D., Kalacheva O. S., Orlova O. E., Kiseleva O. S., Rubal'skiy E. O., Zul'karneev E. R. Pat. 2664681 Russian Federation, IPC A61K 35/76, A61P 31/00 Method of treatment of infection related to the provision of medical assistance caused by a causative agent or pathogens with multiple drug resistance. Application filed by 06.09.2017; Publication 21.08.2018. Bulletin 24. (In Russ.).
12. Bochkareva S. S. Bacteriophage preparation design, clinical and immunologic aspects of phage therapy and phage prophylaxis of healthcare-associated infections. Abstract of thesis of Doctor of Biological Sciences. Moscow, 2023. 48 p. (In Russ.).

Информация об авторах

А.А. Галицкий старший координатор-исследователь Центра клинических исследований Городской клинической больницы № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, e-mail: a.galitskiy@67gkb.ru.

С.Д. Митрохин доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра клинических исследований, заведующий отделом клинической фармакологии Городской клинической больницы № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, e-mail: klin-pharma@67gkb.ru.

А.С. Шкода главный врач Городской клинической больницы № 67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, e-mail: a.shkoda@7gkb.ru.

О.Е. Орлова кандидат медицинских наук, руководитель лаборатории микробиологии Городской клинической больницы №67 им. Л.А. Ворохобова Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия, e-mail: o.orlova@67gkb.ru.

С.С. Боцарева доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунобиологических препаратов Московского научно-исследовательского института им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия, e-mail: cip1989@gmail.com.

И.А. Киселева кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории клинической микробиологии и биотехнологии бактериофагов Московского научно-исследовательского института им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия, e-mail: irina6804@mail.ru.

М.Н. Анурова кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биотехнологии и кафедры фармацевтической технологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, e-mail: amn25@yandex.ru.

А.В. Аleshкин член-корреспондент РАН, профессор РАН, доктор биологических наук, заместитель директора Московского научно-исследовательского института имени Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора по биотехнологии, Москва, Россия, e-mail: andrialeshkin@gmail.com.

Information about the authors

A.A. Galitsky Senior Research Coordinator, Clinical Research Center, L.A. Vorohobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia, e-mail: a.galitskiy@67gkb.ru.

S.D. Mitrokhin Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Clinical Research Center, Head of the Department of Clinical Pharmacology, L.A. Vorohobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia, e-mail: klin-pharma@67gkb.ru.

A.S. Shkoda Head Physician, L.A. Vorohobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia, e-mail: a.shkoda@7gkb.ru.

O.E. Orlova Cand. Sci. (Med.), Head of the Microbiology Laboratory, L.A. Vorohobov City Clinical Hospital No. 67, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia, e-mail: o.orlova@67gkb.ru.

S.S. Bochkareva Dr. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory of Immunobiological Preparations, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia, e-mail: cip1989@gmail.com.

I.A. Kiseleva Cand. Sci. (Biol.), Leading Researcher, Laboratory for Clinical Microbiology and Biotechnology of Bacteriophages, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia, e-mail: irina6804@mail.ru.

M.N. Anurova Cand. Sci. (Pharm.), Associate Professor of Department, Department of Biotechnology, Department of Pharmaceutical Technology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia, e-mail: amn25@yandex.ru.

A.V. Aleshkin Corresponding Member of RAS, Professor of RAS, Dr. Sci. (Biol.), Deputy Director for Biotechnology, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology, Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, Moscow, Russia, e-mail: andreialeshkin@googlemail.com.*

* Статья поступила в редакцию 08.12.2023; одобрена после рецензирования 14.12.2023; принята к публикации 15.12.2023.

The article was submitted 08.12.2023; approved after reviewing 14.12.2023; accepted for publication 15.12.2023.