



Алгоритм выбора препаратов для таргетной антимикробной терапии на основе результатов молекулярно-биологических исследований положительных культур крови

А. В. ДЕХНИЧ¹, А. Ю. КУЗЬМЕНКОВ¹, Д. А. ПОПОВ², И. В. ШЛЫК³, М. В. ЭЙДЕЛЬШТЕЙН¹

¹ Смоленский государственный медицинский университет, г. Смоленск, РФ

² Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева, Москва, РФ

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

В последние годы произошли кардинальные изменения в подходах к выбору антимикробной терапии при тяжелых инфекциях, связанные с дальнейшим ростом антибиотикорезистентности нозокомиальных патогенов и отсутствием достаточно эффективных «универсальных» схем эмпирической антибиотикотерапии. Последние международные и отечественные рекомендации ориентируются на «патоген-специфичный» подход, направленный на лечение инфекций, вызванных конкретными проблемными резистентными возбудителями. Применение таких «патоген-специфичных» рекомендаций невозможно без наличия соответствующих качественных микробиологических данных. Дальнейшая эволюция методов диагностики идет в направлении создания тест-систем, позволяющих детектировать основные возбудители инфекции и наиболее важные гены антибиотикорезистентности, сокращающие время от момента взятия клинического материала для микробиологического исследования до получения результата, влияющего на выбор режима антибиотикотерапии.

В статье представлены практические рекомендации по выбору препаратов для таргетной антимикробной терапии на основе клинической интерпретации результатов, получаемых при использовании «гиперплексной» панели BioFire BCID2 (Blood Culture Identification 2BCID2) с учетом положений, изложенных в методических рекомендациях «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов».

Ключевые слова: бактериемия, сепсис, антибиотикотерапия, антибиотикорезистентность, диагностика, ПЦР

Для цитирования: Дехнич А. В., Кузьменков А. Ю., Попов Д. А., Шлык И. В., Эйдельштейн М. В. Алгоритм выбора препаратов для таргетной антимикробной терапии на основе результатов молекулярно-биологических исследований положительных культур крови // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 96–107. DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-96-107

Algorithm for the selection of drugs for targeted antimicrobial therapy based on the results of molecular biological studies of positive blood cultures

A. V. DEKHNICH¹, A. YU. KUZMENKOV¹, D. A. POPOV², I. V. SHLYK³, M. V. EDELSHTEIN¹

¹ Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

² A. N. Bakulev National Medical Research Center of Cardiovascular Surgery, Moscow, Russia

³ Pavlov University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Cardinal changes in approaches to the choice of antimicrobial therapy for severe infections have occurred in recent years. They are associated with the growth of antibiotic resistance of nosocomial pathogens and the lack of sufficiently effective «universal» schemes of empirical antibiotic therapy. Recent international and domestic recommendations focus on a «pathogen-specific» approach aimed at the treatment of infections caused by specific problematic resistant pathogens. The application of such «pathogen-specific» recommendations is not possible without the availability of appropriate quality microbiological data. The further evolution of diagnostic methods is directed creating test systems that allow detecting the main pathogens of infection and the most important antibiotic resistance genes, allowing to reduce the time from the moment of taking clinical material for microbiological examination to obtaining the result that affects the choice of antibiotic therapy regimen.

The review contains practical recommendations on the choice of drugs for targeted antimicrobial therapy based on the clinical interpretation of the results obtained using the «hyperplex» panel BioFire BCID2 (Blood Culture Identification 2BCID2), taking into account the statements set out in the guidelines «Diagnosis and antimicrobial therapy for infections caused by polyresistant strains of microorganisms».

Key words: bacteremia, sepsis, antibiotic therapy, antibiotic resistance, diagnostics, PCR

For citation: Dekhnich A. V., Kuzmenkov A. Yu., Popov D. A., Shlyk I. V., Edelshtein M. V. Algorithm for the selection of drugs for targeted antimicrobial therapy based on the results of molecular biological studies of positive blood cultures. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 2, P. 96-107. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2022-20-2-96-107

Для корреспонденции:

Андрей Владимирович Дехнич

E-mail: andrey.dekhnich@antibiotic.ru

Correspondence:

Andrey V. Dekhnich

E-mail: andrey.dekhnich@antibiotic.ru

Введение

В последние годы произошли кардинальные изменения в подходах к выбору антимикробной терапии при тяжелых инфекциях. Эти изменения связаны с выходом проблемы антибиотикорезистентности на принципиально новый уровень, особенно за счет нозокомиальных (внутрибольничных)

патогенов, и отсутствием достаточно эффективных «универсальных» схем эмпирической антибиотикотерапии.

Оптимальным подходом является назначение эмпирической антибиотикотерапии на основании данных локального эпидемиологического мониторинга антибиотикорезистентности. При этом, если в лечебном подразделении широко распростра-

нены и карбапенемо-резистентные клебсиеллы, и ацинетобактер, и синегнойная палочка, грибковые инфекции, а также инфекции, вызванные стафилококками, энтерококками и другими множественно-резистентными патогенами, то какой режим терапии может обеспечить уверенное перекрытие всех этих микроорганизмов и быть при этом приемлемым с точки зрения безопасности? Такого режима монотерапии на настоящий момент не существует, а вариант назначения всем пациентам с серьезными инфекциями «коктейля» из 3 и более препаратов неприемлем ни с точки зрения дальнейшей селекции антибиотикорезистентности, ни с точки зрения безопасности терапии и экономической нагрузки на систему здравоохранения. Мы надеемся на появление новых антибиотиков, которые смогут предоставить новые возможности лечения проблемных инфекций. Но в мире сейчас нет препаратов на стадии клинической разработки, претендующих на статус «универсального режима терапии», в основном они направлены на решение отдельных конкретных проблем антибиотикорезистентности. Кроме того, при нерациональном применении новых антибиотиков к ним также быстро разовьется устойчивость.

Ввиду возросшей сложности подходов к выбору антибиотикотерапии, связанной с распространением антибиотикорезистентности, в течение последних лет в мире начала трансформироваться парадигма формирования рекомендаций по лечению инфекций. Если ранее рекомендации формировались исходя из нозологии и места развития инфекции (например, нозокомиальная пневмония, внебольничные инфекции мочевых путей и т.д.), то сейчас уже есть отдельные «патоген-специфичные» рекомендации, основной целью которых является рассмотрение вопросов лечения инфекций, вызванных проблемными резистентными возбудителями. Так, Американское общество по инфекционным заболеваниям (IDSA, США) выпустило рекомендации по лечению инфекций, вызванных антибиотикорезистентными грамотрицательными бактериями (включая *Enterobacteriales*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp. и *Stenotrophomonas maltophilia*) [18, 19]. Европейское общество по клинической микробиологии и инфекциям опубликовало схожие по направленности рекомендации, в которых рассматривается терапия инфекций, вызванных энтеробактериями, устойчивыми к цефалоспорином III поколения, а также карбапенеморезистентными штаммами энтеробактерий, синегнойной палочки и ацинетобактера [12]. В РФ в 2022 году вышла обновленная версия методических рекомендаций «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов», в которых, в отличие от американского и европейского документов, рассматривается значительно более широкий перечень патогенов, включая не только грамотрицательные микроорганизмы, но и грамположительные кокки,

и грибы [1]. Естественно, что применение таких «патоген-специфичных» рекомендаций невозможно без наличия соответствующих качественных микробиологических данных.

Детальное рассмотрение вопросов важности скорейшего назначения максимально эффективной терапии и взаимосвязи между исходами инфекции и временем до назначения эффективной антибиотикотерапии не входит в задачи данной статьи. Но, в целом, на настоящий момент общепринятой и обоснованной точкой зрения является понимание необходимости стремления к максимально раннему назначению антибиотиков, активных в отношении возбудителя инфекции у конкретного пациента [6]. В этом контексте наиболее перспективным направлением повышения эффективности антибиотикотерапии видится как можно более быстрое этиотропное (таргетное) назначение антибиотиков. Это возможно только при ускорении получения результата микробиологического исследования без значительных «компромиссов» в информативности получаемого результата. Методы «классической» бактериологии, при их высокой информативности, к сожалению, не могут дать нам оформленный конечный результат быстрее, чем за 2–3 суток. Ставшие широкодоступными в последнее десятилетие коммерческие тест-системы, работающие на основе технологий амплификации нуклеиновых кислот, при скорости получения результата дают хоть и важную, но ограниченную информацию (наличие генов сериновых карбапенемаз, металло-карбапенемаз, наличие генов *mecA*, *mcr*, *VanA*, *VanB*) [3, 8, 11]. Дальнейшая эволюция диагностики на основе технологий амплификации нуклеиновых кислот за счет сочетания усовершенствованных микрофлюидных технологий и увеличения числа одновременно детектируемых мишеней (плексности тест-систем) позволила значительно повысить информативность данного метода. На настоящий момент можно сказать, что именно такие «гиперплексные» тест-системы, позволяющие детектировать и основных возбудителей инфекции, и наиболее важные гены антибиотикорезистентности в наибольшей степени дают возможность сократить время от момента взятия клинического материала для микробиологического исследования до получения результата, влияющего на выбор режима антибиотикотерапии. Это наиболее важно для пациентов с серьезными инфекциями, в особенности инфекциями, сопровождающимися бактериемией, поскольку именно у таких пациентов раннее назначение эффективной антибиотикотерапии оказывает наибольшее влияние на снижение летальности [7, 20].

В нашей стране в 2022 г. была зарегистрирована для клинического использования «гиперплексная» панель BioFire BCID2 (Blood Culture Identification 2; FilmArray, bioMérieux, Франция). Данная панель позволяет детектировать в положительных гемокультурах 33 наиболее значимых возбудителя бактериемии/фунгемии и 10 наиболее значимых генов антибиотикорезистентности (табл. 1) с временными

Таблица 1. Перечень микроорганизмов и генов антибиотикорезистентности, детектируемых панелью BCID2 [2]

Table 1. List of microorganisms and antibiotic resistance genes detected by the BCID2 panel [2]

Микроорганизмы	Гены/механизмы антибиотикорезистентности
<i>Грамположительные микроорганизмы</i>	
• <i>Enterococcus faecalis</i> • <i>Enterococcus faecium</i> • <i>Staphylococcus</i> spp.* – <i>Staphylococcus aureus</i> – <i>Staphylococcus epidermidis</i> – <i>Staphylococcus lugdunensis</i> • <i>Streptococcus</i> spp.** – <i>Streptococcus agalactiae</i> (группа B) – <i>Streptococcus pneumoniae</i> – <i>Streptococcus pyogenes</i> (группа A) • <i>Listeria monocytogenes</i>	Стафилококковые гены метициллинорезистентности: • <i>mecA</i>, <i>mecC</i> Специфический маркер MRSA: • <i>MREJ</i> Энтерококковые гены устойчивости к гликопептидам • <i>vanA</i>, <i>vanB</i>
<i>Грамотрицательные микроорганизмы</i>	
• <i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i> complex • <i>Bacteroides fragilis</i> • <i>Enterobacterales</i>*** (ниже указаны энтеробактерии, детектируемые до вида/рода) – <i>Enterobacter cloacae</i> complex – <i>Escherichia coli</i> – <i>Klebsiella aerogenes</i> – <i>Klebsiella oxytoca</i> – <i>Klebsiella pneumoniae</i> группа – <i>Proteus</i> spp. – <i>Salmonella</i> spp. – <i>Serratia marcescens</i> • <i>Haemophilus influenza</i> • <i>Neisseria meningitidis</i> (капсульные штаммы) • <i>Pseudomonas aeruginosa</i> • <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Гены, кодирующие β-лактамазы расширенного спектра: • CTX-M Гены, кодирующие сериновые карбапенемазы: • KPC • OXA-48 группа Гены, кодирующие металло-карбапенемазы: • IMP • NDM • VIM Гены устойчивости к полимиксинам • <i>mcr-1</i>
<i>Дрожжи и дрожжеподобные грибы</i>	
• <i>Candida albicans</i> • <i>Candida krusei</i> • <i>Candida auris</i> • <i>Candida parapsilosis</i> • <i>Candida glabrata</i> • <i>Candida tropicalis</i> • <i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>	

* Детектируются все представители рода *Staphylococcus* кроме: *S. equorum*, *S. fluerettii*, *S. lentus*, *S. muscae*, *S. rostri*.** Детектируются β-гемолитические стрептококки, не входящие в группы A и B, а также большинство зеленящих стрептококков кроме: *S. equi*, *S. entericus*, *S. halitosis*, *S. hyovaginalis*, *S. minor*, *S. pantholopis*, *S. oralis*, *S. sobrinus*, *S. suis*, *S. uberis*. При низкой микробной нагрузке некоторые виды могут не детектироваться.*** Детектируются все представители порядка *Enterobacterales* кроме: *Providencia heimbachae*, *Photobacterium asymbiotica*, *Arsenophonus nasoniae*. Информация по специфичным подвидам, штаммам и серотипам доступна в инструкции к панели BCID2 (<https://www.biofiredx.qarad.eifu.online/ITI/RU/en/all?keycode=ITI0019>).

затратами около 1 часа [2]. На настоящий момент в РФ нет других разрешенных для клинического применения «гиперплексных» тест-систем, сопоставимых с панелью BCID2.

Панель BCID2 имеет существенные преимущества перед своей более ранней версией – BCID. Преимущество состоит в возможности дополнительной детекции следующих микроорганизмов и генов резистентности: *B. fragilis*, *C. auris*, *C. neoformans/gattii*, *E. faecalis*, *E. faecium*, *K. aerogenes*, *Salmonella* spp., *S. epidermidis*, *S. lugdunensis*, *S. maltophilia*, CTX-M, IMP, NDM, OXA-48, VIM, *mcr-1*, MREJ.

Значение отдельных генов резистентности, определяемых панелью BCID2, представлено в табл. 2. Особенно ценной является возможность определения наиболее значимых в России карбапенемаз для выбора эффективной антибиотикотерапии (табл. 3). Гены резистентности при использовании данной панели репортируются только при обнаружении соответствующих возбудителей (табл. 4).

Быстрота получения и информативность результата при использовании BCID2 могут вывести систему управления антимикробной терапией в стационаре на новый уровень. Так, в нескольких исследованиях первой версии панели BCID было показано значительное снижение (от 33,5 до 10 часов) времени до назначения пациенту этиотропной (таргетной) терапии [5, 9, 10, 21]. Причем в исследовании с минимальной разницей во времени (10 часов) в группе сравнения использовался протокол ускоренного исследования на времяпролетном масс-спектрометре (MALDI-TOF MS) [21]; в остальных 3 исследованиях применение панели BCID позволило снизить время до назначения этиотропной терапии на 27,2 часа [10], 33,5 часа [9] и 39,1 часа [5] соответственно.

Значимое влияние использования панелей BCID и BCID2 на модификацию тактики антимикробной терапии также было продемонстрировано в целом ряде исследований, результаты которых представлены в табл. 5.

Таблица 2. Значение и источник отдельных генов резистентности, определяемых панелью BCID2

Table 2. The significance and source of individual resistance genes detected by the BCID2 panel

Детектируемый ген/механизм резистентности	Влияние гена резистентности на чувствительность к антибиотикам	Возможные источники гена резистентности
CTX-M	Наиболее клинически и эпидемиологически значимая в настоящее время группа β-лактамаз расширенного спектра действия. Устойчивость ко всем незащищенным цефалоспорином, кроме сидерофор-цефалоспоринов (цефидерокол). Высокая вероятность устойчивости к ингибиторозащищенным пенициллинам и цефалоспорином кроме цефтазидима/авибактама	Типично – <i>Enterobacterales</i> , наиболее часто – <i>K. pneumoniae</i> и <i>E. coli</i> . Относительно редко – неферментирующие грам(–) бактерии (<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Paeruginosa</i>)
KPC	Группа сериновых карбапенемаз. Устойчивость к карбапенемам. Устойчивость ко всем незащищенным цефалоспорином, кроме сидерофор-цефалоспоринов (цефидерокол). Устойчивость ко всем зарегистрированным в РФ ингибиторозащищенным пенициллинам и цефалоспорином кроме цефтазидима/авибактама (некоторые мутантные варианты, например, KPC-31, KPC-33, KPC-44 и др. могут обеспечивать устойчивость к цефтазидиму/авибактаму)	Типично – <i>Enterobacterales</i> , наиболее часто – <i>K. pneumoniae</i> . Относительно редко – неферментирующие грам(–) бактерии (<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Paeruginosa</i>)
OXA-48 группа	Группа сериновых карбапенемаз. На настоящий момент является преобладающей в РФ. Устойчивость к карбапенемам. Устойчивость к пенициллинам и ингибиторозащищенным пенициллинам. Высокая вероятность устойчивости к цефалоспорином и игибиторозащищенным цефалоспорином, кроме цефтазидима/авибактама (несмотря на то, что данные ферменты не расщепляют цефалоспорины III–V поколения, большинство штаммов-продуцентов проявляют к ним устойчивость за счет ко-продукции БЛРС и/или AmpC цефалоспорином)	Типично – <i>Enterobacterales</i> , наиболее часто – <i>K. pneumoniae</i> . Редко – <i>Paeruginosa</i>
IMP	Группа металло-карбапенемаз. Устойчивость к карбапенемам (включая комбинации с ингибиторами β-лактамаз). Устойчивость ко всем пенициллинам и цефалоспорином (включая комбинации с ингибиторами β-лактамаз) кроме сидерофор-цефалоспоринов (цефидерокол)	Типично – <i>Paeruginosa</i> . Редко – <i>Enterobacterales</i> и <i>Acinetobacter spp.</i>
NDM	Группа металло-карбапенемаз. Устойчивость к карбапенемам (включая комбинации с ингибиторами β-лактамаз). Устойчивость ко всем пенициллинам и цефалоспорином (включая комбинации с ингибиторами β-лактамаз) кроме сидерофор-цефалоспоринов (цефидерокол)	Типично – <i>Enterobacterales</i> , наиболее часто – <i>K. pneumoniae</i> . Относительно редко – неферментирующие грам(–) бактерии (<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Paeruginosa</i>)
VIM	Группа металло-карбапенемаз. Устойчивость к карбапенемам (включая комбинации с ингибиторами β-лактамаз). Устойчивость ко всем пенициллинам и цефалоспорином (включая комбинации с ингибиторами β-лактамаз) кроме сидерофор-цефалоспоринов (цефидерокол)	Типично – <i>Paeruginosa</i> . Редко – <i>Enterobacterales</i> и <i>Acinetobacter spp.</i>
<i>mcr-1</i>	Эпидемиологически значимый плазмидный ген устойчивости к полимиксинам	<i>Enterobacterales</i> , наиболее часто – <i>E. coli</i> . Редко – неферментирующие грам(–) бактерии (<i>Acinetobacter spp.</i> , <i>Paeruginosa</i>)
<i>mecA</i> и <i>mecC</i>	Гены, обеспечивающие устойчивость стафилококков ко всем β-лактамам антибиотикам кроме анти-MRSA цефемов (цефтаролин, цефтобиол)	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staphylococcus lugdunensis</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> . Гены <i>mecA/C</i> не репортируются для других коагулазонегативных стафилококков (<i>Staphylococcus spp.</i>) в панели BCID2.
MREJ	Маркер наличия SCCmec (кассеты, несущие гены <i>mec</i>) в хромосоме <i>S. aureus</i> . Позволяет установить присутствие метициллинорезистентного <i>S. aureus</i> (MRSA) в качестве источника генов <i>mec</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>vanA</i> и <i>vanB</i>	Гены устойчивости к ванкомицину (гликопептидам) у энтерококков	<i>Enterococcus spp.</i> , наиболее часто – <i>E. faecium</i>

Таблица 3. Распространенность различных карбапенемаз у грамотрицательных бактерий в РФ [1]

Table 3. Prevalence of various carbapenemases in Gram(–) bacteria in the Russian Federation [1]

Карбапенемазы	<i>Enterobacterales</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Acinetobacter spp.</i>
VIM*	+	++++	+
IMP*	+	++	+
NDM*	+++	+	+
OXA-48*	+++		
KPC*	++		
GES-5		+++	
OXA-23 группа			++++
OXA-24/40 группа			++++
OXA-58 группа			++

* – карбапенемазы, которые определяет тест-система BCID2; + – единичные случаи; ++ – множественные случаи или локальное распространение; +++/++++ – широкое распространение.

Таблица 4. Гены резистентности и соответствующие бактерии, определяемые панелью BCID2 [2]

Table 4. Resistance genes and corresponding bacteria detected by the BCID2 panel [2]

Ген (механизм) резистентности	Бактерия															
	<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>Enterococcus faecium</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	<i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>Acinetobacter calcoaceticus-baumannii</i>	<i>Enterobacteriales</i>	<i>Enterobacter cloacae</i> комплекс	<i>Escherichia coli</i>	<i>Klebsiella aerogenes</i>	<i>Klebsiella oxytoca</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i> группа	<i>Proteus</i> spp.	<i>Salmonella</i> spp.	<i>Serratia marcescens</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
VanA/B	+	+														
mecA/C				+	+											
mecA/C и MREJ (MRSA)			+													
mcr-1								+	+	+	+	+		+		
CTX-M						+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
IMP						+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
KPC						+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
NDM						+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
OXA-48-подобные							+	+	+	+	+	+	+	+	+	
VIM						+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Таблица 5. Влияние использования BCAD/BCID2 на тактику терапии в условиях реальной клинической практики

Table 5. The effect of using BCAD/BCID2 on therapy tactics in real clinical practice

Популяция пациентов	Изменение тактики лечения	Комментарии по лечению	Интерпретация результатов	Версия панели [ссылка]
ОРИТ, взрослые пациенты с сепсисом	32%	92% – эскалация, 8% – деэскалация. В 14% были приняты меры по инфекционному контролю (изоляция 10 пациентов с <i>A.baumannii</i> и 1 – MRSA)	Реаниматолог	BCID [15]
Дети	54%	25% – деэскалация/отмена, 19% – старт/изменение терапии. В 10% пациенты были раньше выписаны	Рекомендации от команды по клинической микробиологии/инфекциям	BCID [14]
Дети	73%	36% – деэскалация, 17% – эскалация, 10% – избегание повторного визита, 10% – другое	Рекомендации в реальном времени от команды управления антимикробной терапией	BCID [9]
Не указано	45%	64% – деэскалация по патогену, 18% – эскалация по патогену, 5% – деэскалация по гену; 13% – эскалация по гену, 2% – отмена терапии	Оценка теоретического влияния панели BCID2	BCID2 [17]
ОРИТ, взрослые пациенты	32%	20% – деэскалация, 20% – эскалация, 60% – старт терапии	Локальный протокол антимикробной терапии в ОРИТ	BCID [21]
Не указано	39%	18% – за счет обнаружения генов, 21% – за счет обнаружения патогенов	Команда управления антимикробной терапией совместно с лечащим врачом	BCID [13]
ОРИТ, приемное отделение, гематология/онкология, хирургия (взрослые и дети)	37%	50% – деэскалация, 50% – эскалация	Реаниматолог/инфекционист/микробиолог	BCID2 [4]
ОРИТ, взрослые и дети	33%	23% – эскалация, 10% – деэскалация	Реаниматолог	BCID2 [16]

Несмотря на быстроту получения и информативность результата при использовании «гиперплексных» ПЦР-систем, для эффективного использования полученных данных при назначении антибиотикотерапии необходима их интерпретация специалистом или применение соответствующих четких алгоритмов. При этом важно отметить, что

правильная клиническая интерпретация результатов не менее значима для более простых ПЦР-тест-систем, детектирующих меньшее число мишеней.

В табл. 6 представлены рекомендации по выбору препаратов для таргетной антимикробной терапии (указаны дозы препаратов для взрослых пациентов

Таблица 6. Клиническая интерпретация результатов, полученных при исследовании положительной гемокультуры с использованием панели BCID2, с учетом положений, изложенных в методических рекомендациях «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» [1], а также в европейских и американских рекомендациях по лечению инфекций, вызванных антибиотикорезистентными грамотрицательными бактериями [12, 18, 19]

Table 6. Clinical interpretation of the results obtained in the study of positive hemoculture using the BCID2 panel, taking into account the statements set out in the guidelines «Diagnosis and antimicrobial therapy for infections caused by polyresistant strains of microorganisms» [1], as well as in European and American recommendations for the treatment of infections caused by antibiotic-resistant bacteria [12, 18, 19]

Результат BCID2		Предпочтительные режимы антибиотикотерапии	Возможные альтернативные режимы антибиотикотерапии	Комментарии
Патоген	Ген резистентности			
Грамположительные бактерии				
<i>Enterococcus faecalis</i>	<i>vanA/vanB</i> – отрицательный (VSE)	Ампициллин (2 г 4–6* р/сут) ± Гентамицин (5 мг/кг/сут в 2–3 введения)	Ванкомицин (нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг* с интервалом 12 ч) ± Гентамицин (5 мг/кг/сут в 2–3 введения). Линезолид (600 мг x 2 р/сут). Тигециклин (первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч, затем по 50 мг x 2 р/сут. в/в в течение 1 ч)	Устойчивость к аминопенициллинам у <i>E. faecalis</i> встречается редко (обычно не более 5%). Устойчивость к ванкомицину у <i>E. faecalis</i> в РФ встречается крайне редко. Частота устойчивости к гентамицину в РФ – около 50%. Добавление гентамицина к ампициллину может рассматриваться только при эндокардите; при этом в случае устойчивости к гентамицину используется комбинация ампициллин + цефтриаксон (или цефотаксим, или цефтазолин). Линезолид и тигециклин ввиду бактериостатической активности не являются предпочтительными вариантами терапии при катетер-ассоциированной бактериемии и эндокардите. BCID2 не детектирует энтерококки других видов, кроме <i>E. faecalis</i> и <i>E. faecium</i> , поэтому отсутствие детекции <i>E. faecalis</i> и <i>E. faecium</i> не гарантирует отсутствие других видов энтерококков
		<i>vanA/vanB</i> – положительный (VRE)	Ампициллин (2 г 4–6* р/сут) ± Гентамицин (5 мг/кг/сут в 2–3 введения)	
<i>Enterococcus faecium</i>	<i>vanA/vanB</i> – отрицательный (VSE)	Ванкомицин (нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20* мг/кг с интервалом 12 часов) ± Гентамицин (5 мг/кг/сут в 2–3 введения)	Линезолид (600 мг x 2 р/сут). Тигециклин (первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч, затем по 50 мг 2 р/сутки в/в в течение 1 ч)	Частота устойчивости к гентамицину в РФ – около 70%, в связи с чем гентамицин целесообразно использовать только при подтвержденной чувствительности. Линезолид и тигециклин ввиду бактериостатической активности не являются оптимальными вариантами монотерапии при катетер-ассоциированной бактериемии и эндокардите, в связи с чем предпочтительнее их комбинированное применение с даптомицином. Возможно комбинированное применение даптомицина и цефтазолина. BCID ₂ не детектирует энтерококки других видов, кроме <i>E. faecalis</i> и <i>E. faecium</i> , поэтому отсутствие детекции <i>E. faecalis</i> и <i>E. faecium</i> не гарантирует отсутствие других видов энтерококков
		<i>vanA/vanB</i> – положительный (VRE)	Линезолид (600 мг 2 р/сут) или Гентамицин (5 мг/кг/сут в 2–3 введения)	
<i>Listeria monocytogenes</i>		Ампициллин (2 г 4–6* р/сут)	Ко-тримоксазол (10–15 мг/кг/сут по триметоприму в 2–3 введения)	В качестве альтернативы возможно применение меропенема. При менингите предпочтительный режим терапии – ампициллин-гентамицин. Линезолид и рифампицин часто активны in vitro, однако недостаточно клинических данных по их эффективности
<i>Staphylococcus aureus</i> или <i>Staphylococcus lugdunensis</i>	<i>mecA/C</i> и <i>MREJ</i> – отрицательный (MSSA)	Оксациллин (2 г 4–6 р/сут) Цефазолин (2 г 3 р/сут)	Амоксициллин/клавуланат (1,2 г 4–6 р/сутки). Цефтаролин (0,6 г 2 р/сутки). Даптомицин (6–8* мг/кг 1 р/сутки). Телаванцин (10 мг/кг 1 р/сут). Тейкопланин (400 мг каждые 12 ч для первых трех доз, затем 400 мг 1 р/сутки). Линезолид (0,6 г 2 р/сутки) Ванкомицин (нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20* мг/кг с интервалом 12 ч)	В отношении MSSA также активны цефепим, карбапенемы, пиперациллин/тазобактам, ампициллин/сульбактам. В отношении MSSA/MRSA также активен ко-тримоксазол. «Защитные» пенициллины менее активны по сравнению с оксациллином и цефазолином. Линезолид и тигециклин ввиду бактериостатической активности не являются оптимальными вариантами терапии при катетер-ассоциированной бактериемии и эндокардите, в связи с чем назначаются только при невозможности применения других указанных вариантов терапии. Ванкомицин и тейкопланин не являются оптимальной опцией терапии инфекций, вызванных MSSA. При бактериальных эндокардитах возможна комбинация даптомицина с цефтаролином или фосфомидином
		<i>mecA/C</i> – отрицательный (MSSL)		
	<i>mecA/C</i> и <i>MREJ</i> – положительный (MRSA) <i>mecA/C</i> – положительный (MRSL)	Ванкомицин (нагрузочная доза 25–30* мг/кг, затем 15–20* мг/кг с интервалом 12 ч). Даптомицин (8–10* мг/кг 1 р/сут). Тейкопланин (400 мг каждые 12 ч для первых 3 доз, затем 400 мг 1 р/сут). Телаванцин 10 мг/кг 1 р/сут. Цефтаролин (0,6 г 3 р/сут)	Линезолид (0,6 г 2 р/сут). Тигециклин (первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч, затем по 50 мг 2 р/сут в/в в течение 1 ч)	

Продолжение табл. 6
Continuation of Table 6

Результат BCID2		Предпочтительные режимы антибиотикотерапии	Возможные альтернативные режимы антибиотикотерапии	Комментарии
Патоген	Ген резистентности			
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	mecA/C – отрицательный (MSSE)	Оксациллин (2 г 4–6 р/сут) Цефазолин (2 г 3 р/сут)	Цефтаролин (0,6 г 2 р/сут). Далтомицин (6–8 мг/кг 1 р/сут) Телаванцин (10 мг/кг 1 р/сут). Тейкопланин (400 мг каждые 12 ч для первых трех доз, затем 400 мг 1 р/сут). Ванкомицин (нагрузочная доза 25–30* мг/кг, затем 15–20* мг/кг с интервалом 12 часов). Линезолид 0,6 г 2 р/сут	В случае выявления только в одном положительном образце (флакона) терапия не показана ввиду вероятной контаминации. Ванкомицин не является оптимальной опцией терапии инфекций, вызванных MSSE. Так же <i>in vitro</i> активен тигециллин. Линезолид и тигециллин ввиду бактериостатической активности не являются оптимальными вариантами терапии при катетер-ассоциированной бактериемии и эндокардите, в связи с чем назначаются только при невозможности применения других указанных вариантов терапии.
	mecA/C – положительный (MRSE)	Ванкомицин (нагрузочная доза 25–30* мг/кг, затем 15–20* мг/кг с интервалом 12 ч). Далтомицин (8–10* мг/кг 1 р/сут). Тейкопланин (400 мг каждые 12 ч для первых 3 доз, затем 400 мг 1 р/сут). Телаванцин 10 мг/кг 1 р/сут	Цефтаролин (0,6 г 3 р/сут). Линезолид (0,6 г 2 р/сут). Тигециллин (первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч, затем по 50 мг 2 р/сут. в/в в течение 1 ч)	
Другие коагулазонегативные стафилококки (род <i>Staphylococcus</i> +, при негативном результате для <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> и <i>S. lugdunensis</i>)		Ванкомицин (нагрузочная доза 25–30* мг/кг, затем 15–20* мг/кг с интервалом 12 ч). Далтомицин (8–10* мг/кг 1 р/сут). Тейкопланин (400 мг каждые 12 ч, для первых трех доз, затем 400 мг 1 р/сут) Телаванцин 10 мг/кг 1 р/сут	Цефтаролин (0,6 г 3 р/сут). Линезолид (0,6 г 2 р/сут). Тигециллин (первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение 1 ч, затем по 50 мг 2 р/сут. в/в в течение 1 ч)	В случае только одного положительного образца (флакона) терапия не показана ввиду вероятной контаминации. Гены mecA/C не репортируются для других коагулазонегативных стафилококков (<i>Staphylococcus spp.</i>) в панели BCID2. Обнаруженные <i>Staphylococcus spp.</i> (при негативном результате для <i>S. aureus</i> , <i>S. epidermidis</i> и <i>S. lugdunensis</i>) могут рассматриваться как потенциально устойчивые к β-лактамам антибиотикам, ввиду чего антистафилококковые пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы не назначаются. <i>In vitro</i> также активен тигециллин. Линезолид и тигециллин ввиду бактериостатической активности не являются оптимальными вариантами терапии при катетер-ассоциированной бактериемии и эндокардите, в связи с чем назначаются только при невозможности применения других указанных вариантов терапии.
	<i>Streptococcus agalactiae</i> и <i>Streptococcus pyogenes</i>	Ампициллин (2 г 4 р/сут)	Цефтриаксон (1 г 2 р/сут). Цефотаксим (1–2 г 3 р/сут)	
<i>Streptococcus pneumoniae</i>		Ампициллин (2 г 4–6* р/сут) Цефтриаксон (1–2 г 2 р/сут)	Цефтаролин (0,6 г 2 р/сут). Линезолид (0,6 г 2 р/сут). Ванкомицин (нагрузочная доза 25–30* мг/кг, затем 15–20* мг/кг с интервалом 12 часов) Телаванцин (10 мг/кг 1 р/сут). Моноксифлоксацин (0,4 г 1 р/сут). Тейкопланин (400 мг каждые 12 ч, для первых 3 доз, затем 400 мг 1 р/сут)	При наличии эпидемиологических данных о высокой распространенности нечувствительности к пенициллину, при внебольничной пневмонии тяжелого течения – предпочтительно назначение цефтаролина или не β-лактамов антибиотиков. При менингите предпочтителен режим терапии – цефтриаксон ± ванкомицин или линезолид. При аллергии на пенициллины – рассмотреть применение цефтриаксона, цефтаролина или не-β-лактамов антибиотиков (линезолид, ванкомицин). Другие потенциально активные парентеральные β-лактамы антибиотиков: амоксициллин/клавулат, ампициллин/сульбактам, цефуроксим, цефотаксим, цефепим, карбапенемы.
	Другие стрептококки (род <i>Streptococcus</i> +, при негативном результате для <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. agalactiae</i> и <i>S. pyogenes</i>)	Терапия такая же, как и для <i>S. agalactiae</i> / <i>S. pyogenes</i>		

Продолжение табл. 6
Continuation of Table 6

Результат BCD2		Патоген	Ген резистентности	Предпочтительные режимы антибиотикотерапии	Возможные альтернативные режимы антибиотикотерапии	Комментарии
Грамотрицательные бактерии						
При отрицательном результате для генов резистентности CTX-M, IMP, KPC, OXA-48-like, NDM, VIM, mcr-1						
Acinetobacter baumannii complex				Полмиксин В (2,5 мг/кг/сут в 2 введения) или Холистиметат натрия (9 млн ЕД/сут в 2–3 введения) ± Сульбактам или Сульбактам-содержащий препарат (минимальная суточная доза по сульбактаму – 4 г/сут, оптимальная – 9–12* г/сут)	Комбинация 2 из нижеперечисленных препаратов: – Полмиксин В (2,5 мг/кг/сут в 2 введения) или Холистиметат натрия (9 млн ЕД/сут в 2–3 введения) – Тигецилин (нагрузочная доза 200* мг, затем 100* мг 2 р/сут) – Ко-тримоксазол (10–15 мг/кг/сут по триметоприму в 2–3 введения)	Сульбактам-содержащие препараты: ампициллин/сульбактам, цефепим/сульбактам, цефотаксим/сульбактам. Ввиду крайне высокой (>80%) распространенности в РФ устойчивости к карбапенемам, фторхинолонам и аминогликозидам, назначение данных препаратов оправдано только после подтверждения in vitro чувствительности изолята (применение высоких доз меропенема оправдано при МПК ≤ 8 мг/л), либо в случае известной благоприятной локальной ситуации с чувствительностью. При выявлении чувствительности к имипенему или меропенему – перевод на терапию карбапенемом, к которому сохранена чувствительность
	Bacteroides fragilis			Метронидазол (500 мг 3 р/сут)	Антиаэробный β-лактам (пиперациллин/тазобактам, ампициллин/сульбактам или карбапенем в стандартных режимах дозирования)	При назначении карбапенемов, ампициллина/сульбактама, пиперациллина/тазобактама, цефоперазона/сульбактама, цефепима/сульбактама, тигециллина, моксифлоксацина дополнительное назначение метронидазола не требуется, поскольку перечисленные препараты обладают собственной высокой антиаэробной активностью
	Enterobacterales Order†, при отрицательном результате выявления отдельных видов энтеробактерий			Цефепим (1–2 г 3–4 р/сут)*	Пиперациллин/тазобактам (4,5 г 3 р/сут)	Также могут быть активны карбапенемы и ингибиторозащитные цефалоспорины. При благоприятной локальной ситуации с чувствительностью возможно дополнительное назначение аминогликозида. При благоприятной локальной ситуации с чувствительностью в случае переносимости β-лактамов возможно рассмотрение вопроса о применении фторхинолонов
Enterobacter cloacae complex; Klebsiella aerogenes; Klebsiella oxytoca; Serratia marcescens			Цефепим (1–2 г 3–4 р/сут)*	Эртапенем (1 г 1–2* р/сут) Меропенем (1–2 г 3 р/сут) Имипенем (0,5–1 г 4 р/сут) Биапенем (0,6 г 2–3 р/сут) Дорипенем (1 г 3 р/сут)	Высокая вероятность продукции хромосомных β-лактамаз класса C (AmpC) – риск развития устойчивости к цефалоспорином III поколения и пиперациллину/тазобактаму в процессе терапии. При благоприятной локальной ситуации с чувствительностью возможно дополнительное назначение амикацина или гентамицина. При благоприятной локальной ситуации с чувствительностью в случае переносимости β-лактамов возможно рассмотрение вопроса о применении фторхинолонов	
Escherichia coli; Klebsiella pneumoniae group; Proteus spp.			Цефтриаксон (1–2 г 2 р/сут)* Цефотаксим (1–2 г 3–4 р/сут)*	Пиперациллин/тазобактам (4,5 г 3 р/сут) Цефепим (1–2 г 3–4 р/сут)	Также активны карбапенемы и ингибиторозащитные цефалоспорины. При инфекциях мочевых путей возможна монотерапия высокими дозами в/в фосфомидина. При благоприятной локальной ситуации с чувствительностью возможно дополнительное назначение амикацина или гентамицина. При интраабдоминальных инфекциях и инфекциях мягких тканей возможно применение тигецилина. При благоприятной локальной ситуации с чувствительностью возможно рассмотрение вопроса о применении фторхинолонов	
Salmonella spp.			Цефтриаксон (1–2 г 2 р/сут)	Ципрофлоксацин (0,8 г 2 р/сут)	Консультация специалиста по инфекционным заболеваниям и клинического фармаколога. Не назначать ципрофлоксацин (и другие хинолоны) при сальмонеллезном менингите.	
Haemophilus influenza			Амоксициллин/клавуланат (1,2 г 3 р/сут) Ампициллин/сульбактам (1,5–3 г 4 р/сут)	Цефтриаксон (1–2 г 2 р/сут) Цефотаксим (1–2 г 3–4 р/сут) Левофлоксацин (0,5–1 г 1 р/сут) Моксифлоксацин (0,4 г 1 р/сут) Ципрофлоксацин (0,8 г 2 р/сут)	Не назначать хинолоны при менингите	
Neisseria meningitidis			Цефтриаксон (2 г 2 р/сут)	–	Консультация специалиста по инфекционным заболеваниям и клинического фармаколога	

Окончание табл. 6
End of Table 6

Результат BCID2		Предпочтительные режимы антибиотикотерапии	Возможные альтернативные режимы антибиотикотерапии	Комментарии
Патоген	Ген резистентности			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		Цефтазидим (2 г 3 p/сут) Цефепим (1–2 г 3–4 p/сут) Гиперациллин/газобактам (4,5 г 3 p/сут) Цефтолозан/газобактам (1,5–3 г 3 p/сут) Меропенем (2 г 3 p/сут) Имипенем (1 г 4 p/сут) Биапенем (0,6 г 3 p/сут) Дорипенем (1 г 3 p/сут)	Возможные альтернативные режимы антибиотикотерапии	BCID2 не детектирует GES- карбапенемазы (~10–15% от всех карбапенема-зопроизводящих изолятов в РФ). Возможна устойчивость к β-лактамам за счет не связанных с продукцией карбапенемаз механизмов. Цефтолозан/газо-бактам наиболее активен при отсутствии карбапенемаз). При благоприятной локальной ситуации с чувствительностью возможно дополнительное назначе-ние амикацина или гентамицина. При благоприятной локальной ситуации с чувствительностью возможно рассмотрение вопроса о применении фторхи-нолонов
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>		Оптимальный режим терапии не определен. При нетяжелых инфекциях возможна мо-нотерапия ко-тримоксазолом (15–20 мг/кг/сут в 3 введения), левофлоксацином (1 г/сут в 1–2 введения) или тигециклином (нагрузочная доза 200* мг, затем 100* мг 2 p/сут). При тяжелых инфекциях возможны следующие режимы терапии: – цефтазидим/авибак-там (2,5 г 3 p/сут) в комбинации с азтреоном (2 г 3 p/сут); – комбинация 2 из следу-ющих препаратов: ко-тримоксазол, тигециклин, левофлоксацин	Возможные альтернативные режимы антибиотикотерапии	–
CTX-M (<i>Enterobacteriales</i> Order+; при отсутствии KPC, OXA-48-like и NDM)		Биапенем (0,6 г 2–3 p/сут) Дорипенем (0,5–1 г 3 p/сут) Меропенем (1–2 г 3 p/сут) Имипенем (0,5–1 г 4 p/сут)	При выявлении генов резистентности CTX-M, IMP, KPC, OXA-48-like, NDM, VIM, mcr-1 Эртапенем (1 г 1–2* p/сут)	Возможна устойчивость к эртапенему при чувствительности к меропенему и имипенему. Для <i>E. coli</i> при перитоните и инфекциях мягких тканей возможно применение тигециклина. Для <i>E. coli</i> при инфекции мочевых путей возможна монотерапия высокими дозами фосфомидина. При внебольничных инфекци-ях и для <i>E. coli</i> при внебольничных и нозокомиальных инфекциях возможно применение цефепима/сульбактама
KPC, OXA-48-like (<i>Enterobacteriales</i> Order+; при отсутствии NDM, VIM, IMP)		Цефтазидим/авибактам (2,5 г 3 p/сут)	См. примечание	Адекватных альтернатив цефтазидиму/авибактаму нет. При невозможности применения цефтазидима/авибактама в качестве «терапии отчаяния» воз-можно рассмотреть применение полимиксинов, тигециклина, фосфомидина (в составе комбинированной терапии)
NDM (<i>Enterobacteriales</i> Order+)		Цефтазидим/авибактам (2,5 г 3 p/сут) + Азтреонам (2 г 3 p/сут)	См. примечание	Адекватных альтернатив цефтазидиму/авибактаму в комбинации с азтреона-мом нет. При невозможности применения цефтазидима/авибактама в каче-стве «терапии отчаяния» возможно рассмотреть применение полимиксинов, тигециклина, фосфомидина (в составе комбинированной терапии)
IMP, VIM (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> +)		Полимиксин В (2,5 мг/кг/сут в 2 введения) или Колистиметат натрия (9 млн ЕД/сут в 2–3 введения) ± Азтреонам (2 г 4 p/сут)	Не применять полимиксины (колистиметат натрия и полимиксин В)	При сохранении чувствительности к аминогликозидам и/или фторхинолонам возможно их применение в составе комбинированной терапии
<i>mcr-1</i>				В случае параллельной с энтеробактериями детекции <i>Pseudomonas aeruginosa</i> или <i>Acinetobacter baumannii</i> complex возможно включение в тера-пию полимиксинов для перекрытия данных патогенов
<i>Candida albicans</i> ; <i>Candida parapsilosis</i>		Анидулафунгин (нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг/сут) Насопфунгин (нагрузочная доза 70 мг, затем 50 мг/сут) Микафунгин (100 мг/сут, при недостаточной эффектив-ности – 200 мг/сут)	Флуконазол (нагрузочная доза 12 мг/кг, затем 6 мг/кг/сут)	Стартовое назначение флуконазола субоптимально. Возможен переход на терапию азолами с эхинокандинов при положительной динамике состояния пациента для завершения необходимой длительности терапии (не менее 2 недель после получения отрицательной гемокультуры)
<i>Candida auris</i> ; <i>Candida glabrata</i> ; <i>Candida krusei</i> ; <i>Candida tropicalis</i>		Анидулафунгин (нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг/сут) Насопфунгин (нагрузочная доза 70 мг, затем 50 мг/сут) Микафунгин (100 мг/сут, при недостаточной эффектив-ности – 200 мг/сут)		
<i>Cryptococcus neoformans/gattii</i>		Липосомальный амфотерицин В (3 мг/кг/сут)		При менингите – в комбинации с флуконазолом (6 мг/кг/сут) или, предпочти-тельно, с флуцитозином (не зарегистрирован в РФ)

* Незарегистрированный в РФ режим дозирования или показание – требуется заключение врачебной комиссии.

с нормальной функцией почек) на основе клинической интерпретации результатов, получаемых при использовании панели BCID2 с учетом положений, изложенных в методических рекомендациях «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» [1]. При этом следует понимать, что именно комплексность данных, получаемых при использовании панели BCID2, включающая детекцию и широкого перечня патогенов, и наиболее важных на сегодняшний момент генов антибиотикорезистентности, делает получаемую информацию максимально клинически важной. Поскольку речь идет о результатах исследования положительных культур крови, в которых возбудитель обычно присутствует в виде монокультуры, мы можем предполагать с высокой вероятностью, что выявленные гены резистентности принадлежат определенному микроорганизму, который является вероятным возбудителем. В отдельных случаях при одновременном выявлении нескольких видов микроорганизмов для определения источников генов резистентности могут быть использованы данные, представленные в таблицах 2 и 4, и лишь в редких случаях обна-

ружения разных микроорганизмов, относящихся к одной группе (например, Enterobacterales), определение источника генов устойчивости может быть затруднительным, но это не оказывает существенного влияния на клинические решения по выбору антимикробной терапии.

В заключение следует отметить, что, несмотря на все преимущества относительно скорости получения и информативности результата, использование панели BCID2, как и любых других тест-систем, не заменяет полностью выполнение культурального исследования, направленного на выделение культуры патогена(ов) и фенотипическое определение его чувствительности к актуальному перечню антимикробных препаратов, поскольку, во-первых, отрицательный результат выявления отдельных маркеров резистентности не означает чувствительность к определенной группе антибиотиков (микроорганизм может обладать устойчивостью вследствие наличия других механизмов) и, во-вторых, при выявлении маркеров устойчивости выбор наиболее эффективных альтернативных препаратов может требовать оценки чувствительности к ним с помощью традиционных микробиологических методов.

ЛИТЕРАТУРА

- Белобородов В. Б., Голощапов О. В., Гусаров В. Г. и др. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 84–114. doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114.
- Панель BIOFIRE Blood Culture Identification 2 Panel (BCID2) для диагностики инфекций кровотока. [Электронный ресурс] // URL: <https://www.biomerieux-russia.com/клиническая-диагностика/продукт/панель-biofire-bcid2> (дата обращения 15.03.2023 г.).
- Both A., Berneking L., Berinson B. et al. Rapid identification of the vanA/vanB resistance determinant in Enterococcus sp. from blood cultures using the Cepheid Xpert vanA/vanB cartridge system // *Diagn Microbiol Infect Dis.* – 2020. – Vol. 96. – P. 114977. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114977.
- Camelena F. Performances et impact thérapeutique du BioFire Blood Culture Identification 2 (BCID2) Panel au cours du sepsis / 23es Journées Nationales d'Infectiologie. – Montpellier, France, 2021.
- Chiasson J. M., Smith W. J., Jodlowski T. Z. et al. Impact of a rapid blood culture diagnostic panel on time to optimal antimicrobial therapy at a veterans affairs medical center // *J Pharm Pract.* – 2022. – Vol. 35, № 5. – P. 722–729. doi: 10.1177/08971900211000686.
- Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 // *Intensive Care Med.* – 2021. – Vol. 47. – P. 1181–1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- Kumar A., Haery C., Paladugu B. et al. The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of Escherichia coli septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels // *J Infect Dis.* – 2006. – Vol. 193. – P. 251–258. doi: 10.1086/498909.
- McHugh M. P., Parcell B. J., MacKenzie F. M. et al. Virology Network Smvn Molecular Diagnostics Evaluation Group. 2020. Rapid molecular testing for Staphylococcus aureus bacteraemia improves clinical management // *J Med Microbiol.* – 2020. – Vol. 69. – P. 552–557. doi: 10.1099/jmm.0.001171.
- Messacar K., Hurst A.L., Child J. et al. Clinical impact and provider acceptability of real-time antimicrobial stewardship decision support for rapid diagnostics in children with positive blood culture results // *J Pediatric Infect Dis Soc.* – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 267–74. doi: 10.1093/jpids/piw047.

REFERENCES

- Beloborodov V.B., Goloschapov O.V., Gusarov V.G. et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum “Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms” (update 2022). *Messenger of anesthesiology and resuscitation*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 84–114. (In Russ.) doi: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114.
- BIOFIRE Blood Culture Identification 2 Panel (BCID2). (Epub.), Available: <https://www.biomerieux-russia.com/клиническая-диагностика/продукт/панель-biofire-bcid2> (Accessed 15.03.2023).
- Both A., Berneking L., Berinson B. et al. Rapid identification of the vanA/vanB resistance determinant in Enterococcus sp. from blood cultures using the Cepheid Xpert vanA/vanB cartridge system. *Diagn Microbiol Infect Dis.*, 2020, vol. 96, pp. 114977. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114977.
- Camelena F. Performances et impact thérapeutique du BioFire Blood Culture Identification 2 (BCID2) Panel au cours du sepsis. *23es Journées Nationales d'Infectiologie*, Montpellier, France, 2021.
- Chiasson J.M., Smith W.J., Jodlowski T.Z. et al. Impact of a rapid blood culture diagnostic panel on time to optimal antimicrobial therapy at a veterans affairs medical center. *J Pharm Pract*, 2022, vol. 35, no. 5, pp. 722–729. doi: 10.1177/08971900211000686.
- Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*, 2021, vol. 47, pp. 1181–1247. doi: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- Kumar A., Haery C., Paladugu B. et al. The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of Escherichia coli septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J Infect Dis*, 2006, vol. 193, pp. 251–258. doi: 10.1086/498909.
- McHugh M.P., Parcell B.J., MacKenzie F.M. et al. Virology Network Smvn Molecular Diagnostics Evaluation Group. 2020. Rapid molecular testing for Staphylococcus aureus bacteraemia improves clinical management. *J Med Microbiol*, 2020, vol. 69, pp. 552–557. doi: 10.1099/jmm.0.001171.
- Messacar K., Hurst A.L., Child J. et al. Clinical impact and provider acceptability of real-time antimicrobial stewardship decision support for rapid diagnostics in children with positive blood culture results. *J Pediatric Infect Dis Soc*, 2017, vol. 6, no. 3, pp. 267–74. doi: 10.1093/jpids/piw047.

10. Nasef R., Lababidi R. E., Alatoon A. et al. The impact of integrating rapid pcr-based blood culture identification panel to an established antimicrobial stewardship program in the United Arab of Emirates // *Int J Infect Dis.* – 2020. – Vol. 91. – P. 124–128. doi: 10.1016/j.ijid.2019.11.028
11. Pantel A., Monier J., Lavigne J. P. Performance of the Accelerate Pheno system for identification and antimicrobial susceptibility testing of a panel of multidrug-resistant Gram-negative bacilli directly from positive blood cultures // *J Antimicrob Chemother.* – 2018. – Vol. 73. – P. 1546–1552. doi: 10.1093/jac/dky032.
12. Paul M., Carrara E., Retamar P. et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine) // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2022. – Vol. 28, № 4. – P. 521–547. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025
13. Payne M., Champagne S., Lowe C. et al. Evaluation of the filmarray blood culture identification panel compared to direct MALDI-TOF MS identification for rapid identification of pathogens // *J Med Microbiol.* – 2018. – Vol. 67, № 9. – P. 1253–1256. doi: 10.1099/jmm.0.000802.
14. Ray S. T. J., Drew R. J., Hardiman F., Pizer B., Riordan A. Rapid identification of microorganisms by FilmArray Blood Culture Identification Panel improves clinical management in children // *Pediatric Infectious Disease Journal.* – 2016. – Vol. 35, № 5. – P. e134–8. doi: 10.1097/INF.0000000000001065.
15. Rule R., Paruk F., Becker P. et al. Clinical utility of the BioFire FilmArray Blood Culture Identification panel in the adjustment of empiric antimicrobial therapy in the critically ill septic patient // *PLoS One.* – 2021. – Vol. 16, № 7. – P. e0254389. doi: 10.1371/journal.pone.0254389.
16. Shah S., Davar N., Thakkar P. et al. Clinical utility of the FilmArray blood culture identification 2 panel in identification of microorganisms and resistance markers from positive blood culture bottles // *Indian J Microbiol Res.* – 2022. – Vol. 9, № 1. – P. 28–33. doi: 10.18231/j.ijmr.2022.005.
17. Sparks R., Balgahom R., Janto C. et al. Evaluation of the BioFire Blood Culture Identification 2 panel and impact on patient management and antimicrobial stewardship // *Pathology.* – 2021. – Vol. 53, № 7. – P. 889–895. doi: 10.1016/j.pathol.2021.02.016.
18. Tamma P. D., Aitken S. L., Bonomo R. A. et al. IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 1.0. [Электронный ресурс] // URL: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/> (дата обращения 15.03.2023 г.).
19. Tamma P. D., Aitken S. L., Bonomo R. A. et al. IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 2.0. [Электронный ресурс] // URL: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0/> (дата обращения 15.03.2023 г.).
20. Timbrook T. T., Caffrey A. R., Ovalle A. et al. LaPlante K. L. Assessments of opportunities to improve antibiotic prescribing in an emergency department: a period prevalence survey // *Infect Dis Ther.* – 2017. – Vol. 6. – P. 497–505. doi: 10.1007/s40121-017-0175-9.
21. Verroken A., Despas N., Rodriguez-Villalobos H. et al. The impact of a rapid molecular identification test on positive blood cultures from critically ill with bacteremia: a pre-post intervention study // *PLoS One.* – 2019. – Vol. 14, № 9. – P. e0223122. doi: 10.1371/journal.pone.0223122.
10. Nasef R., Lababidi R. E., Alatoon A. et al. The impact of integrating rapid pcr-based blood culture identification panel to an established antimicrobial stewardship program in the United Arab of Emirates. *Int J Infect Dis*, 2020, vol. 91, pp. 124–128. doi: 10.1016/j.ijid.2019.11.028.
11. Pantel A., Monier J., Lavigne J. P. Performance of the Accelerate Pheno system for identification and antimicrobial susceptibility testing of a panel of multidrug-resistant Gram-negative bacilli directly from positive blood cultures. *J Antimicrob Chemother*, 2018, vol. 73, pp. 1546–1552. doi: 10.1093/jac/dky032.
12. Paul M., Carrara E., Retamar P. et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clinical Microbiology and Infection*, 2022, vol. 28, no. 4, pp. 521–547. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025.
13. Payne M., Champagne S., Lowe C. et al. Evaluation of the filmarray blood culture identification panel compared to direct MALDI-TOF MS identification for rapid identification of pathogens. *J Med Microbiol*, 2018, vol. 67, no. 9, pp. 1253–1256. doi: 10.1099/jmm.0.000802.
14. Ray S. T. J., Drew R. J., Hardiman F., Pizer B., Riordan A. Rapid identification of microorganisms by FilmArray Blood Culture Identification Panel improves clinical management in children. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 2016, vol. 35, no. 5, pp. e134–8. doi: 10.1097/INF.0000000000001065.
15. Rule R., Paruk F., Becker P. et al. Clinical utility of the BioFire FilmArray Blood Culture Identification panel in the adjustment of empiric antimicrobial therapy in the critically ill septic patient. *PLoS One*, 2021, vol. 16, no. 7, pp. e0254389. doi: 10.1371/journal.pone.0254389.
16. Shah S., Davar N., Thakkar P. et al. Clinical utility of the FilmArray blood culture identification 2 panel in identification of microorganisms and resistance markers from positive blood culture bottles. *Indian J Microbiol Res*, 2022, vol. 9, no. 1, pp. 28–33. doi: 10.18231/j.ijmr.2022.005.
17. Sparks R., Balgahom R., Janto C. et al. Evaluation of the BioFire Blood Culture Identification 2 panel and impact on patient management and antimicrobial stewardship. *Pathology*, 2021, vol. 53, no. 7, pp. 889–895. doi: 10.1016/j.pathol.2021.02.016.
18. Tamma P. D., Aitken S. L., Bonomo R. A. et al. IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 1.0. (Epub.), Available: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/> (Accessed 15.03.2023).
19. Tamma P. D., Aitken S. L., Bonomo R. A. et al. IDSA Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections: Version 2.0. (Epub.), Available: <https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance-2.0/> (Accessed 15.03.2023).
20. Timbrook T. T., Caffrey A. R., Ovalle A. et al. LaPlante K. L. Assessments of opportunities to improve antibiotic prescribing in an emergency department: a period prevalence survey. *Infect Dis Ther*, 2017, vol. 6, pp. 497–505. doi: 10.1007/s40121-017-0175-9.
21. Verroken A., Despas N., Rodriguez-Villalobos H. et al. The impact of a rapid molecular identification test on positive blood cultures from critically ill with bacteremia: a pre-post intervention study. *PLoS One*, 2019, vol. 14, no. 9, pp. e0223122. doi: 10.1371/journal.pone.0223122.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Смоленский государственный медицинский университет,
214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28,
Тел.: 8 (481) 261-08-47.

Дехнич Андрей Владимирович

канд. мед. наук, зам. директора по научной работе,
НИИ антимикробной химиотерапии
E-mail: andrey.dekhnich@antibiotic.ru, SPIN: 7378-9948

Кузьменков Алексей Юрьевич

канд. мед. наук, зам. директора по биоинформатике,
НИИ антимикробной химиотерапии
E-mail: alexey.kuzmenkov@antibiotic.ru, SPIN: 3033-7640

Эйдельштейн Михаил Владимирович

канд. биол. наук, руководитель лаборатории антибиотикорезистентности, НИИ антимикробной химиотерапии
E-mail: me@antibiotic.ru, SPIN: 5587-9812

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Smolensk State Medical University,
28, Krupskaya str., Smolensk, Russia, 214019,
Tel.: 8 (481) 261-08-47.

Dekhnich Andrey V.

Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Scientific Work,
Antimicrobial Chemotherapy Research Institute
E-mail: andrey.dekhnich@antibiotic.ru, SPIN: 7378-9948

Kuzmenkov Alexey Yu.

Cand. of Sci. (Med.), Deputy Director for Bioinformatics,
Antimicrobial Chemotherapy Research Institute
E-mail: alexey.kuzmenkov@antibiotic.ru, SPIN: 3033-7640

Edelshtein Mikhail V.

Cand. of Sci. (Biol.), Head of Antibiotic Resistance Laboratory,
Antimicrobial Chemotherapy Research Institute
E-mail: me@antibiotic.ru, SPIN: 5587-9812

Национальный медицинский исследовательский центр
сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева,
121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, д. 135,
Тел.: 8 (812) 338–78–23.

Попов Дмитрий Александрович

д-р мед. наук, профессор РАН, зав. лабораторией
клинической микробиологии и антимикробной терапии,
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии
с курсом клинической лабораторной диагностики
E-mail: da_popov@inbox.ru, SPIN: 6694-6714

ФБГОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
им. акад. И. П. Павлова» МЗ РФ,
197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8

Шлык Ирина Владимировна

д-р мед. наук, профессор кафедры анестезиологии
и реаниматологии, зам. главного врача по анестезиологии
и реаниматологии клиники
E-mail: irina_shlyk@mail.ru, SPIN: 1715-1770

A. N. Bakulev National Medical Research Center
of Cardiovascular Surgery,
125, Roubyevskoe shosse, Moscow, Russia, 121552,
Tel.: 8 (812) 338–78–23.

Popov Dmitriy A.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of RAS, Head of the Laboratory
of Clinical Microbiology and Antimicrobial Therapy, Professor
of Anesthesiology and Intensive Care Department with
a Course of Clinical Laboratory Diagnostics
E-mail: da_popov@inbox.ru, SPIN: 6694-6714

Pavlov University,
6-8, Lva Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022

Shlyk Irina V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor of Anesthesiology and Intensive
Care Department, Deputy Chief Physician for Anesthesiology
and Intensive Care of the Clinic
E-mail: irina_shlyk@mail.ru, SPIN: 1715-1770