

<https://doi.org/10.17238/2072-3180-2022-1-57-68>

УДК: 006.617-089

© Багателья З.А., Бедин В.В., Лебедев С.С., Еремин Д.А., Коржева И.Ю., Угольников А.О.,
Афанасьева В.А.*; Озерова Д.С., 2022

Оригинальная статья / Original article



МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА ЖЕЛЧИ ПРИ ПЕРВИЧНЫХ И ПОВТОРНЫХ ЭНДОБИЛИАРНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ И ЕЕ РОЛЬ В ОПРЕДЕЛЕНИИ РАЦИОНАЛЬНОЙ АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ

З.А. БАГАТЕЛИЯ^{1,2}, В.В. БЕДИН^{1,2}, С.С. ЛЕБЕДЕВ^{1,2}, Д.А. ЕРЕМИН¹, И.Ю. КОРЖЕВА^{1,2},
А.О. УГОЛЬНИКОВА¹, В.А. АФАНАСЬЕВА^{1,2*}, Д.С. ОЗЕРОВА^{1,2}

¹ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, 125284, Москва, Россия

²Кафедра хирургии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава
РФ, 123242, Москва, Россия

Резюме

Введение. Количество исследований, сравнивающих уровни бактериальной контаминации билиарного дерева и чувствительность полученных бактерий к антибиотикам в посевах желчи, полученной при первичных и повторных эндоскопических ретроградных холангиографиях (ЭРХГ), крайне ограничено, однако изучение данного вопроса может значительно повлиять на тактику лечения механической желтухи.

Цель исследования. Сравнение микробиологической картины желчи и чувствительности основных возбудителей к антибактериальной терапии при первичных и повторных эндобилиарных вмешательствах с определением клинической значимости метода.

Материалы и методы. В исследование были включены 43 пациента с ЭРХГ при стриктурах терминального отдела холедоха (20 пациентов с наличием ЭРХГ в анамнезе, 23 пациента с впервые выполняемой ЭРХГ). Сравнивались титры выявленных возбудителей, чувствительность основных возбудителей к антибиотикотерапии.

Результаты. Всего положительных посевов выявлено 86,96 % при первичных вмешательствах и 100 % при повторных. Наиболее часто встречающиеся бактерии – *Escherichia coli* (*E. coli*) и *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). облигатные анаэробы ни в одном случае выявлены не были. *E. coli* и *K. pneumoniae* продемонстрировали полирезистентность к большей части антибактериальных препаратов.

Заключение. Внедрение забора желчи при выполнении эндобилиарных вмешательств для проведения микробиологического анализа с определением чувствительности к антибиотикам в клиническую практику может значительно повлиять на выбор эмпирической и этиотропной антибиотикотерапии и улучшить результаты лечения. Полирезистентность бактерий обуславливает важность проведения аналогичных исследований в других стационарах с целью рационального назначения антибактериальных препаратов.

Ключевые слова: посев желчи, антибиотикорезистентность, механическая желтуха, острый холангит.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Багателья З.А., Бедин В.В., Лебедев С.С., Еремин Д.А., Коржева И.Ю., Угольников А.О., Афанасьева В.А.*, Озерова Д.С. Микробиологическая картина желчи при первичных и повторных эндобилиарных вмешательствах и ее роль в определении рациональной антибиотикотерапии. *Московский хирургический журнал*, 2022. № 1. С. 57-68 <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2022-1-57-68>

Вклад авторов: Багателья З.А., Бедин В.В., Лебедев С.С., Еремин Д.А., Озерова Д.С. – подготовка к публикации, Коржева И.Ю., Угольников А.О. – проведение исследования и подготовка к публикации, Афанасьева В.А.* – проведение исследования, статистический анализ и подготовка к публикации.

MICROBIOLOGICAL PICTURE OF BILE AT PRIMARY AND REPEATED ENDOBILIARY INTERVENTIONS AND ITS ROLE IN DEFINING RATIONAL ANTIBIOTIC THERAPY

ZURAB A. BAGATELIJA^{1,2}, VLADIMIR V. BEDIN^{1,2}, SERGEJ S. LEBEDEV^{1,2}, DMITRIJ A. EREMIN¹,
IRINA Y. KORZHEVA^{1,2}, ANASTASIJA O. UGOL'NIKOVA¹, VARVARA A. AFANAS'EVA^{1,2}, DAR'YA S. OZEROVA^{1,2}

¹Botkin Hospital, 125284, Moscow, Russia

²Department of Surgery, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 123242, Moscow, Russia

Abstract

Introduction. The number of studies comparing the levels of bacterial contamination of the biliary tree and the sensitivity of the resulting bacteria to antibiotics in cultures of bile obtained from primary and repeated endoscopic retrograde cholangiography (ERCG) is extremely limited, but the study of this issue can significantly affect the tactics of treating obstructive jaundice.

The purpose of the study. Compare the microbiological picture of bile and the sensitivity of the main pathogens to antibiotic therapy in primary and repeated endobiliary interventions with the determination of the clinical significance of the method.

Study material and methods. The study included 43 patients with ERCG with strictures of the terminal choledochus (20 patients with a history of ERCG, 23 patients with first-time ERCG). The titers of the identified pathogens and the sensitivity of the main pathogens to antibiotic therapy were compared.

Outcomes. 86,96 % of positive cultures were detected during primary interventions and 100 % during repeated ones. The most common bacteria are *Escherichia coli* (*E. coli*) and *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae*). Obligate anaerobes were not detected in any of the cases. *E. coli* and *K. pneumoniae* have shown polyresistance to most antibacterial drugs.

Conclusion. The introduction of bile sampling during endobiliary interventions for microbiological analysis with the determination of sensitivity to antibiotics in clinical practice can significantly affect the choice of empirical and etiotropic antibiotic therapy and improve treatment outcomes. The polyresistance of bacteria determines the importance of conducting similar studies in other hospitals in order to rationally prescribe antibacterial drugs.

Key words: bile culture, antibiotic resistance, mechanical jaundice, acute cholangitis.

No conflict of interest

For citation: Zurab A. Bagateliya, Vladimir V. Bedin, Sergej S. Lebedev, Dmitrij A. Eremin, Irina Y. Korzheva, Anastasija O. Ugol'nikova, Varvara A. Afanaseva*, Dar'ya S. Ozerova. Microbiological Picture of Bile at Primary and Repeated Endobiliary Interventions and its Role in Defining Rational Antibiotic Therapy. *Moscow Surgical Journal*, 2022, № 1, pp. 57-68. <https://doi.org/10.17238/2072-3180-2022-1-57-68>

Введение

В нормальных физиологических условиях желчные протоки человека стерильны, что обеспечивается рядом факторов, таких как: сохранная функция сфинктера Одди, антеградный ток желчи со стороны терминальных отделов холедоха, плотные контакты между гепатоцитами и клетками Купфера со стороны портального кровотока, а также наличием солей желчных кислот и иммуноглобулинов А, обеспечивающих оптимальную противомикробную среду [1]. Нарушение одного или нескольких вышеперечисленных факторов приводит к инфицированию желчных протоков – в большинстве случаев ретроградно двенадцатиперстной кишки флорой, реже гематогенно через портальный венозный кровоток [1, 2]. Развивающийся при этом холангит является тяжелым заболеванием со средней 30-дневной смертностью, по некоторым данным, от 2,6 % до 7,2 % и регулярно встречающимися тяжелыми осложнениями, такими как острый панкреатит (около 7,6 % случаев), абсцессы печени (от 2 % до 2,5 %) и септический шок (не менее 4 % случаев) [3, 4].

Бактериальный посев крови на сегодняшний день является «золотым стандартом» диагностики бактериемии и сепсиса, в том числе, при остром холангите, однако уровень обнаружения бактериальных патогенов в культуре крови составляет, по данным ряда авторов, от 8 до 40 % и в значительной степени зависит от наличия возможности соблюдения всех условий забора крови и других факторов. Все это обуславливает необходимость поиска методов диагностики, обладающих более высокой чувствительностью [1, 2, 3, 5, 6, 7].

При этом по данным ряда публикаций количество положительных культур желчи, полученных при проведении РХПГ, составляет 68–97 % при клинико-лабораторной картине острого холангита, а характер полученной микрофлоры позволяет сделать

заключение о высокой вероятности получения пригодных для посева образцов желчи [1, 2, 8]. Однако количество исследований, сравнивающих уровни бактериальной контаминации билиарного дерева и чувствительность полученных бактерий к антибиотикам при первичных и повторных ЭРХПГ, крайне ограничено, в то время как вероятность значительных различий по данным факторам в обеих группах достаточно высока вследствие нарушения в результате первичного вмешательства ряда факторов, профилирующих инфицирование желчевыводящих путей, а также риска обсеменения больничной микрофлорой. Сравнение микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам при первичных и повторных ЭРХПГ и послужило целью нашего исследования.

Материалы и методы

Характеристика групп пациентов

Все пациенты были разделены на 2 группы. Основную группу составили 20 пациентов (5 мужчин, 15 женщин) с наличием в анамнезе ранее выполненной ЭРХПГ, у которых производился забор желчи при повторном вмешательстве по поводу рецидива механической желтухи различной этиологии. Средний возраст в группе составил 68,2 года (от 37 до 87 лет). Причиной билиарной гипертензии в 15 случаях были доброкачественные заболевания (10 пациентов с желчнокаменной болезнью (ЖКБ), хроническим калькулезным холециститом, осложненным холедохолитиазом – в 9 случаях сложным, не разрешенным при первичном вмешательстве, и в 1 случае рецидивом холедохолитиаза, полностью разрешенного ранее; 3 пациента со стриктурой терминального отдела холедоха (ТОХ) доброкачественной этиологии и 2 пациента с хроническим

калькулезным панкреатитом с преимущественным поражением головки поджелудочной железы (ПЖ) и деформацией ТОХ с нарушением проходимости. В 5 случаях билиарная гипертензия злокачественной этиологии была обусловлена опухолью головки ПЖ (4 пациента) и опухолью ТОХ (1 пациент). У 18 пациентов на момент проведения исследуемого вмешательства были установлены билиодуоденальные стенты (во всех случаях пластиковые). Из двух пациентов без ранее проведенного стентирования билиарного дерева одному ранее была выполнена литоэкстракция и показаний к стентированию холедоха не было, у второй пациентки с опухолью головки ПЖ в другой клинике была проведена ЭРХПГ с эндоскопической папиллосфинктеротомией (ЭПСТ), выставлены показания к стентированию, однако попытки его проведения без результата, в связи с чем пациентка переведена в ГКБ им. С.П. Боткина, где с техническими сложностями удалось установить стент.

В группу контроля вошли 23 пациента (5 мужчин, 18 женщин), которым была проведена первичная ЭРХПГ без ранее перенесенных вмешательств на органах гепатобилиарной системы. Средний возраст составил 65,9 лет (от 43 до 87 лет). Среди случаев билиарной гипертензии, обусловленной доброкачественной этиологией (общим количеством 15 случаев) у 12 пациентов была выявлена ЖКБ, хронический калькулезный холецистит, осложненный холедохолитиазом, а у 3 пациентов – стриктура ТОХ доброкачественной этиологии. Среди случаев злокачественной этиологии билиарной гипертензии у 7 пациентов выявлена опухоль ПЖ, а у 1 – колоректальный рак с метастатическим поражением печени и лимфатических узлов (ЛУ) гепатодуоденальной связки и формированием инфильтрата с вовлечением в процесс холедоха и его деформацией.

При оценке однородности групп по полу, возрасту, доброкачественной либо злокачественной этиологии заболеваний и диагнозу статистически значимых различий выявлено не было (табл. 1).

Забор желчи

Операции проводились эндоскопической системой EVIS EXERA III компании Olympus (Япония). Обработка видеодуоденоскопов проводилась путем трехуровневой дезинфекции (дезинфекция высокого уровня – ДВУ) с предварительной очисткой каналов раствором аминосепта 0,25 %, промыванием каналов устройством SCOPE BUDDY и последующей обработкой дуоденоскопа при помощи репроцессора OER-AW компании Olympus (Япония). Хранение видеодуоденоскопов осуществлялось в шкафах для эндоскопов Эндокаб компании Bandeq (Россия) в течение не более 72 часов. Забор желчи проводился сразу после канюляции холедоха и проведения аспирационной пробы путем аспирации желчи в шприц объемом 20 мл через канюляционный катетер, при этом общий объем материала для посева составил от 5 мл до 20 мл в зависимости от технической доступности. Забор первой порции желчи в отдельный шприц не производился. Шприц с материалом для посева сразу после отсоединения от канюляционного катетера закрывался стерильной иглой с колпачком и доставлялся в лабораторию в

течение не более 1 часа с момента забора. Собранный материал исследовался на аэробную и облигатно-анаэробную флору.

Таблица 1

Оценка однородности групп

Table 1

Assessment of group homogeneity

Признак Sign	Основная группа (повторные вмешательства), n=20 Main group (re-interventions)	Группа контроля (первичные вмешательства), n=23 Control group (primary interventions)	p
Пол: муж/жен Gender: male/female	5/15	5/18	0,80
Средний возраст, лет Average age, years	68,2 (от 37 до 87 лет) (from 37 to 87 years old)	65,9 (от 43 до 87 лет) (from 43 to 87 years old)	0,43
Доброкач/злокач патология Benign / malignant pathology	15/5	15/8	0,49
Диагноз: Diagnosis:			0,44
ЖКБ, холедохолитиаз cholelithiasis, choledocholithiasis	10	12	
Стриктура ТОХ Stricture of the terminal part of the common bile duct	3	3	
Хронический калькулезный панкреатит Chronic calculous pancreatitis	2	0	
Опухоль головки ПЖ Tumor of the head of the pancreas	4	7	
Опухоль ТОХ Tumor of the terminal part of the common bile duct	1	0	
Mts поражение л/у гепатодуоденальной связки metastatic lesion of the lymph nodes of the hepatoduodenal ligament	0	1	

Микробиологическое исследование

Посев биоматериала проводился в микробиологической лаборатории ГКБ им. С. П. Боткина ДЗМ в рамках стандартной процедуры бактериологического исследования клинического материала на плотные питательные среды (Bio-Rad, США).

Все изоляты были идентифицированы с использованием метода MALDI-TOF масс-спектрометрии (Microflex-LT, Biotyper System, Bruker Daltonics, Германия).

Определение чувствительности к антимикробным препаратам (АМП) проводилось на автоматическом анализаторе Vitek 2 Compact (Biomerieux, Франция) в соответствии с требованиями Европейского комитета по определению чувствительности к АМП (EUCAST, www.eucast.org). Категории чувствительности изолятов к АМП определяли на основании пограничных значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) в соответствии со стандартами EUCAST v.11.0 [9].

Статистический анализ

Для проведения статистического анализа использовалось программное обеспечение SPSS для Windows версии 21.0, США. Статистический анализ проведен при помощи Хи-квадрата Пирсона и U-критерия Манна-Уитни, которые считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$.

Результаты

Всего положительных посевов было выявлено 96 % при первичных вмешательствах и 100 % при повторных, однако с учетом потенциального попадания нормофлоры двенадцатиперстной кишки в забираемый материал, а также возможного разброса титров от 10^1 до 10^8 КОЕ/мл, только титры со значением 10^5 КОЕ/мл и более были условно приняты нами за клинически значимые для последующего учета антибиотикорезистентности бактерии, продемонстрировавшей данную плотность обсеменения, при подборе антибиотикотерапии. В случае выявления титров 10^1 КОЕ/мл бактерия не рассматривалась как потенциально патогенный возбудитель, при результатах 10^2 – 10^4 КОЕ/мл решение об учете антибиотикорезистентности данного микроорганизма при подборе антибактериальной терапии принималось в индивидуальном порядке в зависимости от клинической картины, степени тяжести заболевания, а также потенциального риска развития антибиотикорезистентности к наиболее эффективным препаратам. Положительные посевы с клинически значимыми титрами (10^5 КОЕ/мл и более) в группе первичных вмешательств были выявлены у 5 пациентов (21,74 %), при повторных вмешательствах – у 13 пациентов (65 %). Наиболее часто встречающимися бактериями явились *E. coli* и *K. pneumoniae*. Всего *E. coli* высевалась в 30 % при первичных вмешательствах и 85 % при повторных со статистически

значимой разницей между группами ($p=0,002$). Клинически значимые титры *E. coli* также были значимо выше в повторной группе в сравнении с первичной (13 % при первичных вмешательствах против 50 % при повторных, $p=0,008$). Результаты посевов *K. pneumoniae* были аналогичны: всего положительных посевов 22 % при первичных и 65 % при повторных вмешательствах (разница статистически значима, $p=0,004$), а клинически значимых титров – 9 % и 45 % соответственно со статистически значимым преобладанием в основной группе повторных вмешательств ($p=0,006$). Помимо *E. coli* и *K. pneumoniae* было высеяно 15 бактерий (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus avium*, *Klebsiella oxytoca*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter species*, *Staphylococcus aureus*, *Morganella morganii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus infantis*, *Pseudomonas spp*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*), однако все они были выявлены у небольшого числа пациентов без статистически значимой разницы по общему количеству положительных посевов каждой из бактерий между группами (табл. 2). При этом ряд бактерий, встречающихся в желудочно-кишечном тракте либо составляющих нормофлору кишечника человека (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella oxytoca*, *Acinetobacter species*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*), был высеян в клинически значимых титрах. Также клинически значимые титры показала синегнойная палочка в обоих случаях положительного посева в группе повторных вмешательств.

В группе первичных вмешательств 12 из 22 положительных посевов (54,55 %) были представлены монокультурой, преимущественно с низкими титрами (в 8 случаях титр составил 10^1 КОЕ/мл, в 3 – от 10^2 КОЕ/мл до 10^4 КОЕ/мл и лишь в 1 случае больше 10^5 КОЕ/мл в случае с высеянной *Acinetobacter species*). В оставшихся 10 посевах комбинации в большинстве случаев состояли из *E. coli* либо *K. pneumoniae* в сочетании с другими бактериями. Максимальное число бактерий в комбинации составило 6 видов, однако все бактерии показали титр 10^1 КОЕ/мл, что может говорить о заносе нормофлоры двенадцатиперстной кишки в данный биоматериал.

При повторных вмешательствах монокультура была получена в 4 из 20 положительных посевов (20 %), из которых лишь в 1 случае титр был менее 10^5 КОЕ/мл. Остальные 3 случая были представлены *E. coli* в 10^6 КОЕ/мл, *E. coli* в 10^7 КОЕ/мл и *Pseudomonas aeruginosa* в 10^6 КОЕ/мл, которая также была нами рассмотрена как патогенный возбудитель. Комбинации в остальных 16 посевах также были представлены преимущественно *E. coli* и/или *K. pneumoniae* с различными другими видами. Максимальное число бактерий в комбинации показало 4 вида, которые включали в себя *E. coli* и *K. pneumoniae*.

В исследованиях на облигатно-анаэробные бактерии облигатных анаэробов выявлено не было ни в основной, ни в контрольной группах.

Таблица 2

Бактериальная флора при первичных и повторных вмешательствах (бежевым цветом выделены посевы с клинически значимыми титрами)

Table 2

Bacterial flora during primary and repeated interventions
(crops with clinically significant titers are highlighted in beige)

Бактерия Bacterium	Первичные вмешательства, n=23 Primary Interventions		Повторные вмешательства, n=20 Re-interventions		p	
	всего total	$\geq 10^5$ КОЕ/мл cfu/ml	всего total	$\geq 10^5$ КОЕ/ мл cfu/ml	всего total	$\geq 10^5$ КОЕ/мл cfu/ml
Основная флора Main flora						
Escherichia coli	9 (30%)	3 (13%)	17 (85%)	10 (50%)	0,002	0,008
Klebsiella pneumoniae	5 (22%)	2 (9%)	13 (65%)	9 (45%)	0,004	0,006
Редкая флора Rare flora	всего total	$\geq 10^5$ КОЕ/мл cfu/ml	всего total	$\geq 10^5$ КОЕ/ мл cfu/ml	всего total	
Enterococcus faecium	2	1	6	3	0,07	
Pseudomonas aeruginosa	4	0	2	2	0,49	
Enterococcus faecalis	2	1	2	1	0,88	
Enterococcus avium	1	0	0		0,35	
Klebsiella oxytoca	2	1	1	0	0,64	
Acinetobacter junii	0		1	0	0,28	
Acinetobacter species	3	1	0		0,09	
Staphylococcus aureus	0		1	0	0,28	
Morganella morganii	0		1	0	0,28	
Streptococcus infantis	1	0	0		0,35	
Pseudomonas spp	1	0	0		0,35	
Stenotrophomonas maltophilia	2	0	1	0	0,64	
Citrobacter freundii	1	1	0		0,35	
Proteus mirabilis	1	0	1	1	0,92	
Enterobacter cloacae	2	0	0		0,18	

Обе группы продемонстрировали низкую чувствительность к антибиотикам как в случае E. coli, так и K. pneumoniae. Условно резистентность бактерий к определенным антибиотикам равная 30 % и более была принята нами за высокую, так как у каждого третьего пациента данный антибиотик не будет эффективен. Результаты проведенного анализа уровня резистентности E. coli см в таблице 3, K. pneumoniae – в таблице 4. Статистический анализ резистентности других бактерий к антибиотикам не проводился ввиду низкого показателя высеваемости и, как следствие, малочисленности групп сравнения.

В обеих группах была выявлена высокая резистентность к пенициллинам, в том числе защищенным (ампициллин, амоксициллин, ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат). Единственный из рассмотренных антибиотиков пенициллинового ряда, показавший резистентность менее 30 % – пиперациллин/тазобактам в группе первичных вмешательств (резистентность 14 %), однако в группе повторных вмешательств его резистентность составила уже 54 % (без статистически значимой разницы между группами, $p=0,09$).

Таблица 3

Резистентность (R) Escherichia coli к антибактериальной терапии (ТОЛЬКО ДЛЯ ГКБ ИМ. С.П.БОТКИНА). Показатели указаны для первичных и повторных вмешательств соответственно

Table 3

Resistance (R) of Escherichia coli to antibiotic therapy (ONLY FOR BOTKIN HOSPITAL). Rates are for primary interventions and re-interventions, respectively

Высокая резистентность к АБ в обеих группах High antibiotic resistance in both groups		Резистентность к АБ выше при повторных вмешательствах Antibiotic resistance is higher with re-interventions		Низкая резистентность к АБ в обеих группах Low antibiotic resistance in both groups	
Антибиотик Antibiotic	R (%)	Антибиотик Antibiotic	R (%)	Антибиотик Antibiotic	R (%)
Ампициллин Ampicillin	75% и 94% (p=0,17)	Цефтазидим Ceftazidime	25% и 77% (p=0,01)	Амикацин Amikacin	22% и 24% (p=0,94)
Ампициллин/ сульбактам Ampicillin/sulbactam	40% и 85% (p=0,06)	Цефтриаксон Ceftriaxone	29% и 77% (p=0,04)	Имипенем Imipenem	11% и 7% (p=0,7)
Амоксициллин Amoxicillin	75% и 100% (p=0,24)			Меропенем Meropenem	20% и 0% (p=0,11)
Амоксициллин/ клавуланат Amoxicillin / clavulanate	71% и 81% (p=0,6)	Резистентность к АБ выше при повторных вмешательствах, но статистически незначима Antibiotic resistance is higher with re-interventions, but not statistically significant		Эртапенем Ertapenem	11% и 19% (p=0,62)
Гентамицин Gentamicin	33% и 47% (p=0,5)	Пиперациллин/ тазобактам Piperacillin / tazobactam	14% и 54% (p=0,09)		
Тобрамицин Tobramycin	40% и 40% (p=1,0)	Цефтолозан/ тазобактам Ceftolozan/ tazobactam	0% и 33% (p=0,18)		
Цефазолин Cefazolin	80% и 88% (p=0,64)				
Цефепим Cefepime	44% и 77% (p=0,1)				
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	60% и 79% (p=0,42)	Резистентность выше при первичных вмешательствах Resistance is higher with primary interventions			
Левифлоксацин Levofloxacin	67% и 79% (p=0,57)	Тигециклин Tigecycline	43% и 8% (p=0,06)		
Моксифлоксацин Moxifloxacin	80% и 100% (p=0,29)				
Норфлоксацин Norfloxacin	75% и 100% (p=0,24)				
Офлоксацин Ofloxacin	75% и 100% (p=0,24)				
Триметоприм/ сульфаметоксазол Trimethoprim/sulfamethoxazole	56% и 53% (p=0,9)				
Налидиксовая кислота Nalidixic acid	75% и 100% (p=0,24)				
Цефутоксим Cefuroxime	38% и 82% (p=0,03)				

Таблица 4

Резистентность(R) *Klebsiella pneumoniae* к антибактериальной терапии (ТОЛЬКО ДЛЯ ГКБ ИМ. С.П.БОТКИНА). Показатели указаны для первичных и повторных вмешательств соответственно

Table 4

Resistance (R) of *Klebsiella pneumoniae* to antibiotic therapy (ONLY FOR BOTKIN HOSPITAL). Rates are for primary interventions and re-interventions, respectively

Высокая резистентность к АБ в обеих группах High antibiotic resistance in both groups		Резистентность к АБ выше при повторных вмешательствах Antibiotic resistance is higher with re-interventions		Низкая резистентность к АБ в обеих группах Low antibiotic resistance in both groups	
Антибиотик Antibiotic	R (%)	Антибиотик Antibiotic	R (%)	Антибиотик Antibiotic	R (%)
Ампициллин Ampicillin	100% и 100% (p= ---)	Меропенем Meropenem	0% и 38% (p=0,21)	Амикацин Amikacin	20% и 23% (p=0,89)
Ампициллин/ сульбактам Ampicillin/sulbactam	80% и 91% (p=0,54)				
Амоксициллин Amoxicillin	100% и 100% (p= ---)				
Амоксициллин/ клавуланат Amoxicillin / clavulanate	100% и 92% (p=0,57)				
Тикарциллин/ клавуланат Ticarcillin / clavulanate	100% и 100% (p= ---)				
Пиперациллин/ тазобактам Piperacillin / tazobactam	67% и 78% (p=0,7)				
Гентамицин Gentamicin	60% и 54% (p=0,81)				
Тобрамицин Tobramycin	100% и 100% (p= ---)				
Цефтазидим Ceftazidime	80% и 83% (p=0,87)				
Цефтриаксон Ceftriaxone	80% и 83% (p=0,87)				
Цефуроксим Cefuroxime	80% и 83% (p=0,87)				
Цефазолин Cefazolin	80% и 83% (p=0,87)				
Цефепим Cefepime	80% и 85% (p=0,81)				
Цефтолазан/ тазобактам Ceftolazan / tazobactam	67% и 63% (p=0,9)				
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	75% и 80% (p=0,84)				
Левифлоксацин Levofloxacin	75% и 82% (p=0,77)				
Моксифлоксацин Moxifloxacin	100% и 100% (p= ---)				

Продолжение Таблицы 4

Норфлоксацин Norfloxacine	100% и 100% (p= ---)				
Офлоксацин Ofloxacin	100% и 100% (p= ---)				
Налидиксовая кислота Nalidixic acid	100% и 100% (p= ---)				
Имипенем Imipenem	40% и 58% (p=0,49)				
Эртапенем Ertapenem	60% и 58% (p=0,95)				
Триметоприм/ сульфаметоксазол Trimethoprim/sulfamethoxazole	60% и 39% (p=0,41)				

E. coli.

Резистентность к группе цефалоспоринов также продемонстрировала высокие показатели: выше 30 % была резистентность в обеих группах к цефалоспину I поколения (цефазолин), II поколения (цефуросим), а также 4 поколения (цефепим). К цефалоспорином III поколения резистентность в группе повторных вмешательств была значимо выше (цефтазидим 77 % против 25 % при первичных вмешательствах, $p=0,01$, цефтриаксон 77 % против 29 % при первичных вмешательствах, $P=0,04$), однако результаты резистентности в группе первичных вмешательств также приближаются к 30 %. Единственным антибиотиком группы цефалоспоринов, показавшим низкую резистентность при первичных вмешательствах, явился защищенный ингибитором бета-лактамазы цефтолозан/тазобактам (резистентность 0 %), но даже у него показатель резистентности в группе повторных вмешательств выше 30 % (хотя и без статистически значимой разницы между группами, $p=0,18$).

При этом проведенный анализ на выявление бета-лактамаз расширенного спектра действия (БЛРС) выявил 2 положительных результата в группе первичных вмешательств (22,22 %) и 9 положительных результатов в группе повторных (52,04 %) ($p=0,13$).

Группа хинолонов показала резистентность к *E. coli* выше 30% в обеих группах во всех поколениях от нефторированной налидиксовой кислоты I поколения до фторхинолона IV поколения моксифлоксацина, причем к хинолонам I, II и IV поколения резистентность при повторных вмешательствах составила 100 %, а к фторхинолону III поколения 79 %.

Также к противомикробному синтетическому препарату широкого спектра действия триметоприму/сульфаметоксазолу резистентность в обеих группах составила более 50 %.

В группе аминогликозидов низкая резистентность выявлена только у амикацина (22 % и 24 % для первичных и повторных вмешательств соответственно). Гентамицин и тобрамицин в обеих группах продемонстрировали резистентность выше 30%.

Зато карбапенемы явились единственной группой из рассмотренных антибиотиков, показавших низкую резистентность для всех проверенных препаратов (имипенем, меропенем, эртапенем) с показателями резистентности во всех случаях не более 20%, однако целесообразно также определение маркеров карбапенемаз, которое в нашем исследовании не проводилось.

И наконец, парадоксальные результаты с большей резистентностью при первичных вмешательствах оказались в группе тетрациклинов (тигекцилин 43% резистентности при первичных вмешательствах, 8 % – при повторных, без статистически значимой разницы, $p=0,62$), что требует дальнейших исследований на выборках большего объема.

K. pneumoniae.

Резистентность *K. pneumoniae* к антибиотикам пенициллинового ряда оказалась крайне высокой в обеих группах – минимальный показатель резистентности составил 67 % для защищенного ингибитором бета-лактамазы тазобактамом пиперациллина (только в группе первичных вмешательств, при повторных резистентность к пиперациллину/тазобактаму составила уже 78 %), а для большинства проверенных антибиотиков данной группы, включая защищенные амоксициллин/клавуланат и тикарциллин/клавуланат, резистентность была выше 90 % (преимущественно 100 %).

Аналогичные результаты показала группа цефалоспоринов: минимальный процент резистентности выявлен у защищенного ингибитором бета-лактамазы цефтолазана/тазобактама (67 % в группе первичных вмешательств и 63 % в группе повторных), в то время как ко всем проверенным антибиотикам данного ряда (I–IV поколений, от цефазолина до цефепима) резистентность составила более 80 %.

Маркеры БЛРС были положительными в 1 случае в группе первичных вмешательств (20 %) и в 5 случаях в группе повторных (38,46 %) ($p=0,46$).

В группе хинолонов ни один из проверенных антибиотиков (от нефторированной налидиксовой кислоты до фторхинолона 4 поколения моксифлоксацина) не продемонстрировал уровень резистентности менее 75% как при первичных, так и при повторных вмешательствах.

Триметоприм/сульфаметоксазол показал парадоксальный результат: 60 % резистентности в группе первичных вмешательств и 39 % в группе повторных, но без статистически значимой разницы между группами ($p=0,41$).

Результаты в группе аминогликозидов схожи с показателями резистентности данной группы к *E.coli*: низкая резистентность выявлена только у амикацина (20 % при первичных и 23 % при повторных вмешательствах). К гентамицину резистентность была выше 54 %, а к тобрамицину – 100 % в обеих группах.

Из карбапенемов лишь к меропенему показатели резистентности в группе первичных вмешательств составили 0 %, при этом при повторных вмешательствах резистентность была уже 38 % (хотя и без статистически значимой разницы, $p=0,21$), а к эртапенему и имипенему выявлена резистентность выше 40% в обеих группах, однако, как и в случае с *E. coli*, для исключения полирезистентности к карбапенемам необходимо дополнительное определение маркеров карбапенемаз.

Обсуждение

На сегодняшний день забор желчи при выполнении ЭРХПГ не является рутинным способом получения материала для выявления патогенной при острых холангитах микрофлоры, уступая место «золотому стандарту» идентификации бактериемии и сепсиса – посеву культуры крови [2]. Последний, однако, имеет ряд значительных ограничений, в том числе необходимость обеспечения забора крови на высоте лихорадки, в условиях тщательной обработки кожи и всех выполненных требований к процедуре, а частота положительных посевов составляет от 8 до 40% по данным разных авторов [1, 2, 3, 5, 6, 7]. Эти обстоятельства наряду с показателями 30-дневной смертности (2,5–7,2 %) и осложнениями (острый панкреатит – около 7,6 % случаев, абсцессы печени – 2–2,5 %, септический шок – не менее 4 %) острого холангита стимулируют авторов по всему миру искать альтернативные варианты подбора действенной антибактериальной терапии [3, 4].

В мировой литературе встречается ряд публикаций, посвященных посевам желчи, полученных путем забора при ЭРХПГ либо чрескожных чреспеченочных вмешательствах [1, 2, 8, 10, 11]. Методика забора посева при выполнении ЭРХПГ отличается от исследования к исследованию – к примеру, одни авторы используют для забора желчи 2 шприца, из которых в первый набирается несколько первоначальных миллилитров желчи, а в следующий – основной материал для исследования с целью предотвращения потенциальной контаминации образца внебилиарной флорой [1, 2], другие сразу производят забор желчи для исследования [8]. Также алгоритмы проведения

посева отличаются по количеству миллилитров забираемой желчи, способу доставки в лабораторию и культивирования (в шприце либо сосудах для культивирования аэробов и анаэробов крови) и ряду других особенностей [1, 2, 8, 10, 11]. Мы применяли забор желчи только в один шприц без предварительного отсева, а также транспортировку в лабораторию непосредственно в шприце, в который был набран материал, с целью максимального упрощения и ускорения алгоритма, однако забирали максимально возможный объем желчи (до 20 мл), сразу после забора изолировали желчь от внешней среды путем закрытия шприца иглой с колпачком и строго выполняли условие транспортировки в лабораторию в течение 1 часа.

При этом полученные нами посевы с одной стороны содержали в ряде случаев низкие титры бактерий, характерных либо встречающихся в нормофлоре кишечника (*Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus avium*, *Klebsiella oxytoca*, *Acinetobacter junii*, *Acinetobacter species*, *Staphylococcus aureus*, *Morganella morganii*, *Streptococcus infantis*, *Pseudomonas spp*, *Citrobacter freundii*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae*), что может говорить о заносе их в материал для анализа из двенадцатиперстной кишки, а с другой – некоторые из них продемонстрировали клинически значимые титры, и, с учетом нарушения нормального барьера между холедохом и двенадцатиперстной кишкой, особенно при проведении папиллосфинктеротомии и/или установке билиодуоденального стента, могут быть рассмотрены как потенциально патогенные микроорганизмы с учетом результатов их антибиотикорезистентности при подборе антибактериальной терапии.

Всего положительных посевов при нашем исследовании было 86,96 % при первичных вмешательствах с клинически значимыми титрами у 21,74 % пациентов и 100 % при повторных с клинически значимыми титрами у 65 %, а показатели других авторов составили 68,1 % – 97 % положительных культур желчи с ростом патогенных микробов у 39% – 75,56 % пациентов [1, 2], что демонстрирует значительно более высокие показатели получения патогенных микроорганизмов в сравнении с посевами крови, при которых, по данным ряда публикаций, частота положительных посевов составляет от 8 до 40 % [1, 2, 3, 5, 6, 7].

Бактериальный состав желчи в нашем исследовании близок к результатам других работ: *E. coli* и бактерии рода *Klebsiella* (а также род *Enterococcus*, стоящий в нашем случае на третьем месте по частоте выявления после *E. coli* и *K. pneumoniae*) явились одними из наиболее часто встречающихся бактерий в большинстве проанализированных нами исследований [1, 8, 12–14], помимо них некоторые авторы выделяют бактерии родов *Enterobacter*, *Bacteroides*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* [1, 2, 12–14], которые у нас встречались достаточно редко. Синегнойную палочку, как часто встречающийся патогенный возбудитель, отметили только некоторые авторы [12–14]. В нашем исследовании по частоте выявления *Pseudomonas aeruginosa* заняла четвертое место, но в клинически значимых титрах была высеяна только в группе повторных исследований

(2 случая). При первичных вмешательствах титр *Pseudomonas aeruginosa* во всех случаях составил всего 10^1 КОЕ/мл, что, однако, может говорить о потенциальной контаминации билиарного дерева внутрибольничной микрофлорой в течение госпитализации и, с учетом высокой способности синегнойной палочки к образованию биопленок [15], о возможном обнаружении ее при повторных вмешательствах в составе биопленок на билиарных стентах и патогенной роли в дисфункциях стентов и последующих эпизодах холангитов – данный вопрос требует дальнейшего изучения, особенно при клинически значимых титрах синегнойной палочки, полученных нами в группе повторных вмешательств.

Отсутствие роста облигатных анаэробов ставит под сомнение необходимость проведения исследования на их выявление при посеве желчи. Ряд авторов, сравнивавших посеvy желчи и крови у одних и тех же пациентов, также не выявил ни одного облигатного анаэроба как в культурах желчи, так и крови [2], что, однако, требует дальнейшего изучения.

Особенности роста и чувствительности бактерий к антибиотикам могут значительно отличаться не только в различных регионах мира [8], но, возможно, и в городах одной страны или даже стационарах одного населенного пункта. При этом важность оценки характерной для того или иного стационара микробиологической картины желчи, а также ее чувствительность к антибактериальной терапии потенцируется выявляемыми в проведенных исследованиях бактериями группы «ESKAPЕ», включающей в себя шесть самых опасных микробов для населения развитых стран (в нашем и ряде других исследований – *Enterobacteriales*, *Enterococcus faecium* и *Pseudomonas aeruginosa*) [1, 2, 8, 12–14, 16], риском развития холангита при обтурации стента с необходимостью подбора действенной эмпирической терапии, а также большой вероятностью поступления пациента с дисфункцией билиарного стента в тот же стационар, где была проведена первичная ЭРХПГ, вследствие территориального принципа распределения пациентов с экстренной патологией. Исходя из этого, рекомендации по подбору эмпирической антибиотикотерапии, основанные на одном моногоспитальном исследовании могут повлечь за собой нерациональный выбор антибиотикотерапии с последующим неэффективным лечением пациента либо усугублением антибиотикорезистентности некоторых видов бактерий. Введение протоколов взятия посевов желчи с последующим анализом как характерного для конкретного стационара антибиотикорезистентности, так и уровня чувствительности и резистентности бактерий к основным антибиотикам в данной больнице может позволить избежать подобных осложнений, определить оптимальную в каждом отдельном случае эмпирическую терапию, а также создать общую для каждого города и страны в целом картину антибиотикорезистентности, что может явиться важным шагом для своевременного выявления проблем и определения дальнейшего направления развития данного сектора медицины.

Выводы

На основании проведенного исследования мы можем рекомендовать введение алгоритма забора желчи при ЭРХПГ с целью проведения посева и определения антибиотикочувствительности в стационарах, обеспечивающих высокотехнологическую помощь населению, создания индивидуальной картины антибиотикорезистентности, разработки оптимальной для данного лечебно-профилактического учреждения эмпирической терапии, а также подбора персонализированной антибиотикотерапии для каждого конкретного пациента с механической желтухой, в особенности, осложненной острым холангитом.

Список литературы:

1. Chandra S., Klair J., Soota K. et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography obtained bile culture can guide antibiotic therapy in acute cholangitis. *Digestive Diseases*, 2018, № 37(2), pp. 155–160. <https://doi.org/10.1159/000493579>
2. Wang C., Yu H., He J. et al. Comparative analysis of bile culture and blood culture in patients with malignant biliary obstruction complicated with biliary infection. *J Cancer Res Ther.*, 2021, Jul, № 17(3), pp. 726–732. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_1705_20
3. Sokal A., Sauvanet A., Fantin B. et al. Acute cholangitis: Diagnosis and management. *J Visc Surg.*, 2019, Dec, № 156(6), pp. 515–525. <https://doi.org/10.1016/j.jvisurg.2019.05.007>
4. Gomi H., Takada T., Hwang T. et al. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.*, 2017, Jun, № 24(6), pp. 310–318. <https://doi.org/10.1002/jhbp.452>
5. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.*, 2017, Mar, № 43(3), pp. 304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
6. Fangfang W., Wen X., Leyuan Y. 2418 blood culture pathogenic bacteria distribution and drug resistance analysis. *Lab Med.*, 2015, № 30, pp. 163–166.
7. Lamy B., Sundqvist M., Idelevich E. ESCMID Study Group for Bloodstream Infections, Endocarditis and Sepsis (ESGBIES). Bloodstream infections - Standard and progress in pathogen diagnostics. *Clin Microbiol Infect.*, 2020, Feb, № 26(2), pp. 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.017>
8. Manrai M., Jha A., Singh Shergill S. et al. Microbiology of bile in extrahepatic biliary obstruction: A tropical experience. *Indian J Med Microbiol.*, 2021, Jan, № 39(1), pp. 54–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2020.10.002>
9. Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Рекомендации Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии Российской Федерации, январь, 2021.
10. Kaya M., Beştaş R., Bacalan F. et al. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from endoscopic retrograde cholangiography.

raphy patients. *World J Gastroenterol.*, 2012, Jul 21, № 18(27), pp. 3585–3589. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i27.3585>

11. Suna N., Yıldız H., Yüksel M. et al. The change in microorganisms reproducing in bile and blood culture and antibiotic susceptibility over the years. *Turk J Gastroenterol.*, 2014, Jun, № 25(3), pp. 284–290. <https://doi.org/10.5152/tjg.2014.6253>

12. Takada T., Strasberg S., Solomkin J. et al. Tokyo Guidelines Revision Committee. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.*, 2013, Jan, № 20(1), pp. 1–7. <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0566-y>

13. Karpel E., Madej A., Buldak Ł. et al. Bile bacterial flora and its in vitro resistance pattern in patients with acute cholangitis resulting from choledocholithiasis. *Scand J Gastroenterol.*, 2011, Jul, № 46(7–8), pp. 925–930. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.560676>

14. Prabhu T., Chandan C., Sudarsan S. et al. Microflora of gall bladder bile in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Int Surg J.*, 2018, Jul, № 5(8), pp. 2876–2881. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20183207>

15. Al-Dahmoshi H., Al-Obaidi R., Al-Khafaji N. *Pseudomonas aeruginosa - Biofilm Formation, Infections and Treatments*. December 2020, pp. 1–13. <https://doi.org/10.5772/intechopen.95251>

16. Rice L. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis.*, 2008, Apr 15, № 197(8), pp. 1079–1081. <https://doi.org/10.1086/533452>

References:

1. Chandra S., Klair J., Soota K. et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography obtained bile culture can guide antibiotic therapy in acute cholangitis. *Digestive Diseases*, 2018, № 37(2), pp. 155–160. <https://doi.org/10.1159/000493579>

2. Wang C., Yu H., He J. et al. Comparative analysis of bile culture and blood culture in patients with malignant biliary obstruction complicated with biliary infection. *J Cancer Res Ther.*, 2021, Jul, № 17(3), pp. 726–732. https://doi.org/10.4103/jcrt.JCRT_1705_20

3. Sokal A., Sauvanet A., Fantin B. et al. Acute cholangitis: Diagnosis and management. *J Visc Surg.*, 2019, Dec, № 156(6), pp. 515–525. <https://doi.org/10.1016/j.jvisurg.2019.05.007>

4. Gomi H., Takada T., Hwang T. et al. Updated comprehensive epidemiology, microbiology, and outcomes among patients with acute cholangitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.*, 2017, Jun, № 24(6), pp. 310–318. <https://doi.org/10.1002/jhbp.452>

5. Rhodes A., Evans L., Alhazzani W. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.*, 2017, Mar, № 43(3), pp. 304–377. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>

6. Fangfang W., Wen X., Leyuan Y. 2418 blood culture pathogenic bacteria distribution and drug resistance analysis. *Lab Med.*, 2015, № 30, pp. 163–166.

7. Lamy B., Sundqvist M., Idelevich E. ESCMID Study Group for Bloodstream Infections, Endocarditis and Sepsis (ESGBIES). Bloodstream infections - Standard and progress in pathogen diagnostics. *Clin Micro-*

biol Infect., 2020, Feb, № 26(2), pp. 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.017>

8. Manrai M., Jha A., Singh Shergill S. et al. Microbiology of bile in extrahepatic biliary obstruction: A tropical experience. *Indian J Med Microbiol.*, 2021, Jan, № 39(1), pp. 54–58. <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2020.10.002>

9. *Determination of the sensitivity of microorganisms to antimicrobial drugs. Recommendations of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy of the Russian Federation*. 2021 Jan. (In Russ.).

10. Kaya M., Beştaş R., Bacalan F. et al. Microbial profile and antibiotic sensitivity pattern in bile cultures from endoscopic retrograde cholangiography patients. *World J Gastroenterol.*, 2012, Jul 21, № 18(27), pp. 3585–3589. <https://doi.org/10.3748/wjg.v18.i27.3585>

11. Suna N., Yıldız H., Yüksel M. et al. The change in microorganisms reproducing in bile and blood culture and antibiotic susceptibility over the years. *Turk J Gastroenterol.*, 2014, Jun, № 25(3), pp. 284–290. <https://doi.org/10.5152/tjg.2014.6253>

12. Takada T., Strasberg S., Solomkin J. et al. Tokyo Guidelines Revision Committee. TG13: Updated Tokyo Guidelines for the management of acute cholangitis and cholecystitis. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.*, 2013, Jan, № 20(1), pp. 1–7. <https://doi.org/10.1007/s00534-012-0566-y>

13. Karpel E., Madej A., Buldak Ł. et al. Bile bacterial flora and its in vitro resistance pattern in patients with acute cholangitis resulting from choledocholithiasis. *Scand J Gastroenterol.*, 2011, Jul, № 46(7–8), pp. 925–930. <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.560676>

14. Prabhu T., Chandan C., Sudarsan S. et al. Microflora of gall bladder bile in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Int Surg J.*, 2018, Jul, № 5(8), pp. 2876–2881. <https://doi.org/10.18203/2349-2902.isj20183207>

15. Al-Dahmoshi H., Al-Obaidi R., Al-Khafaji N. *Pseudomonas aeruginosa - Biofilm Formation, Infections and Treatments*. December 2020, pp. 1–13. <https://doi.org/10.5772/intechopen.95251>

16. Rice L. Federal funding for the study of antimicrobial resistance in nosocomial pathogens: no ESKAPE. *J Infect Dis.*, 2008, Apr 15, № 197(8), pp. 1079–1081. <https://doi.org/10.1086/533452>

Сведения об авторах:

Багателья Зураб Антонович – д.м.н., доцент кафедры хирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заместитель главного врача по медицинской части ГКБ им. С.П. Боткина Департамента Здравоохранения г. Москвы, 125284, ул. 2-ой Боткинский проезд, д. 5, Москва, Россия, e-mail: bagateliaz@mail.ru ORCID: 0000-0001-5699-3695

Бедин Владимир Владимирович – д.м.н., доцент кафедры хирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, заместитель главного врача по хирургии ГКБ им. С.П. Боткина Департамента Здравоохранения г. Москвы, 125284, ул. 2-ой Боткинский проезд, д. 5, Москва, Россия, e-mail: zambotk@botkinmoscow.ru ORCID: 0000-0001-8441-6561

Лебедев Сергей Сергеевич – к.м.н., доцент кафедры хирургии Российской медицинской академии непрерывного профес-

сионального образования (ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ), заведующий центром амбулаторной онкологической помощи ГКБ им. С.П. Боткина. 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, e-mail: lebedevssd@yandex.ru ORCID: 0000-0001-5366-1281.

Еремин Дмитрий Алексеевич – заведующий отделом клинической фармакологии ГКБ им. С. П. Боткина Департамента Здравоохранения г. Москвы. 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, e-mail: D.Eremin@hotmail.com ORCID: 0000-0002-1620-8629

Коржева Ирина Юрьевна – д.м.н., заведующая кафедрой эндоскопии Российской медицинской академии непрерывного образования. Заведующая эндоскопическим отделением ГКБ им. С. П. Боткина Департамента Здравоохранения г. Москвы. 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, email: endormapo@bk.ru ORCID: 0000-0002-5984-5660

Угольников Анастасия Олеговна – врач-бактериолог клинико-диагностической лаборатории ГКБ им. С.П. Боткина Департамента Здравоохранения г. Москвы. 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, e-mail: nastasiya.lab@gmail.com ORCID: 0000-0002-0456-9435

Афанасьева Варвара Алексеевна – аспирант кафедры хирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Врач-хирург экстренного хирургического отделения №76 ГКБ им. С.П. Боткина. 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, e-mail: W.Afa@mail.ru ORCID: 0000-0001-7768-447X

Озерова Дарья Сергеевна – аспирант кафедры хирургии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования. Врач-хирург экстренного хирургического отделения №75 ГКБ им. С.П. Боткина. 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, e-mail: ozerova311@yandex.ru ORCID: 0000-0003-4996-5025

Information about authors:

Bagateliya Zurab Antonovich – Doctor of medical Sciences, docent of the Department of surgery of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Deputy chief physician (medical department) of Botkin Hospital, 125284, st. 2nd Botkinsky proezd, 5, Moscow, Russia, e-mail: Bagateliyaz@mail.ru ORCID: 0000-0001-5699-3695

Bedin Vladimir Vladimirovich – Doctor of medical Sciences, docent of the Department of surgery of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Deputy chief physician (surgical department) of Botkin Hospital, 125284, st. 2nd Botkinsky proezd, 5, Moscow, Russia, e-mail: zambotk@botkinmoscow.ru ORCID: 0000-0001-8441-6561

Lebedev Sergey Sergeevich – Candidate of Medical Sciences., associate professor of Surgery Department RMACPS, HPB surgeon, head of the department of ambulatory oncology, Botkin Hospital. Russia, 125284, Moscow, 2-nd Botkinsky pr., 5, e-mail: lebedevssd@yandex.ru ORCID: 0000-0001-5366-1281.

Eremin Dmitrij Alekseevich – Head of clinical pharmacology department of Botkin Hospital. Russia, 125284, Moscow, 2-nd Botkinsky pr., 5, e-mail: D.Eremin@hotmail.com ORCID: 0000-0002-1620-8629

Korzheva Irina YU'evna – Doctor of medical Sciences. Head of the Department of endoscopy of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Head of endoscopy department of Botkin Hospital. Russia, 125284, Moscow, 2-nd Botkinsky pr., 5, e-mail: Endormapo@bk.ru ORCID: 0000-0002-5984-5660

Ugol'nikova Anastasiya Olegovna – Doctor-bacteriologist of the clinical diagnostic laboratory of Botkin Hospital. Russia, 125284, Moscow, 2-nd Botkinsky pr., 5, e-mail: nastasiya.lab@gmail.com ORCID: 0000-0002-0456-9435

Afanaseva Varvara Alekseevna – Graduate student of the Department of surgery of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Surgeon of emergency surgery department of Botkin Hospital. Russia, 125284, Moscow, 2-nd Botkinsky pr., 5, e-mail: W.Afa@mail.ru ORCID: 0000-0001-7768-447X

Ozerova Dar'ya Sergeevna – Graduate student of the Department of surgery of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Surgeon of emergency surgery department of Botkin Hospital. Russia, 125284, Moscow, 2-nd Botkinsky pr., 5, e-mail: ozerova311@yandex.ru ORCID: 0000-0003-4996-5025