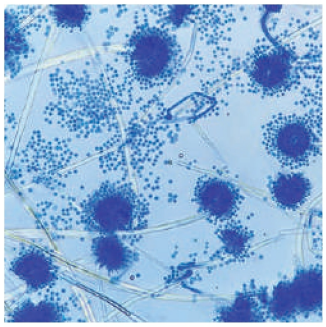
КМАХ
https://cmac-journal.ru
КЛИНИЧЕСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ
И АНТИМИКРОБНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ
Том 28 | №2
2026



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России
**Учредители:**
Синопальников А.И.; Пискунов Г.Г.; Козлов Р.С.; Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ)
**Главный редактор:**
Синопальников А.И.
**Адрес редакции:**
214019, Смоленская обл., г. Смоленск, ул. Кирова, д. 46А
**Эл. почта:** info@cmac-journal.ru
**Адрес для корреспонденции:**
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: +7(4812)52-06-02
**Издатель МАКМАХ:**
214019, г. Смоленск, ул. Кирова 46А. www.iacmac.ru
**Адрес типографии:**
214020, Россия, г. Смоленск, ул. Смольянинова, д. 1
**Электронная версия журнала:**
https://cmac-journal.ru
**Подписка на сайте издателя:**
https://service.iacmac.ru
Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).
Запись в реестре зарегистрированных СМИ: ПИ № ФС 77 – 86269 от 27.11.2023
Не распространяется через предприятия связи
Тираж 3000 экз.
Свободная цена
Дата выхода – 04.11.2026
Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук
Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование
Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов
Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели
При перепечатке ссылка на журнал обязательна
Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 №436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»
*Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)*
© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2026.

# Содержание

## Болезни и возбудители

Носов Н.Ю., Никонорова Е.Р., Соломка В.С., Плахова К.И.
148 Разработка схемы молекулярного типирования *Chlamydia trachomatis* на основе анализа высоковариабельных локусов генома

Андреева И.В., Андреев В.А., Довгань Е.В., Карпова Е.П., Овчинников А.Ю., Селимзянова Л.Р., Стецюк О.У.
171 Двухуровневые комбинированные пробиотики – новая парадигма профилактики респираторных инфекций и антибиотикоассоциированных состояний

## Антимикробные препараты

Зубарева Н.А., Паршаков А.А., Попов Д.А.
187 Цефтобипрол: новые данные о микробиологической активности, клинической эффективности и безопасности применения у разных групп пациентов (обзор литературы)

Костина А.В., Костылева М.Н., Строк А.Б., Петряйкина Е.Е., Зырянов С.К.
195 Применение биапенема у пациентов детского возраста: что нам известно

Горелов А.В., Козлов Р.С., Ливзан М.А., Андреева И.В., Бавыкина И.А., Байлова О.П., Бикбавова Г.Р., Бондарь Г.Н., Довгань Е.В., Дондурей Е.А., Ермаков А.М., Ермоленко К.Д., Ермоленко К.Ю., Зайцев А.В., Захаренко С.М., Зольникова О.Ю., Зорина Л.А., Зырянов С.К., Качковский М.А,, Кулыгина Ю.А., Лозко Н.И., Осипенко М.Ф., Пинелис М.Л., Приворотский В.Ф., Репецкая М.Н., Рязанцев С.В., Сагитова Г.Р., Стецюк О.У., Трофименко И.Н., Усенко Д.В., Фесенко О.В., Хамитов Р.Ф., Чемисова О.С., Шабалов А.М., Шаталина С.И., Шебеко С.К., Шевяков М.А., Яковлева Л.В.
203 Антибиотики и пробиотики: старые вызовы и новые решения. Резолюция саммита экспертов

## Антибиотикорезистентность

Кузьменков А.Ю., Гультяева Н.А., Виноградова А.Г., Мещурова С.Ю., Бабичева А.И.
209 Факторы риска и прогностические модели наличия бактериальных возбудителей с клинически значимыми фенотипами антимикробной резистентности: систематический обзор

Оганесян Э.Г., Гусарова К.В., Ковыршин С.В., Жук А.С., Тараскина А.Е., Любимова А.В., Васильева Н.В.
241 Генетические механизмы устойчивости *Candidozyma auris* к флуцитозину, индуцированной *in vitro*

Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Козлов Р.С.
253 Сравнительный анализ результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам и используемые стандарты интерпретации в медицинских организациях Российской Федерации

Бондарева И.Б., Зырянов С.К., Ченкуров М.С., Пуцман Г.А., Савоцкая А.М.
264 Популяционное фармакокинетическое/фармакодинамическое моделирование линезолида в популяции взрослых пациентов, находящихся в критическом состоянии

Бонцевич Р.А.
279 Архитектура знаний в антимикробной терапии: от кластерной стратификации к карте корреляционных связей

## Опыт работы

Божкова А.Г., Шимановский Н.Л., Мелкумян А.Р., Чистякова Д.А., Алексеев М.В., Ачкасов С.И.
290 Полногеномный анализ пробиотического штамма *Lactocaseibacillus* – идентификация генетических детерминант продукции бактериоцинов как основа для стандартизации моно- и поликомпонентных пробиотиков

Решетнева И.Т., Рукосуева Т.В., Перьянова О.В.
301 Молекулярно-генетические особенности и распространенность генов резистентности *Salmonella enterica* к тетрациклину

Козлова Е.Ю., Эйдельштейн И.А., Плескачевская Т.А., Новикова О.Б., Шалкина Л.А., Корнюшина В.М., Романов А.В., Козлов Р.С.
309 Мониторинг резистентности к макролидам у *Mycoplasma pneumoniae*, выделенных у детей Смоленской области в 2009–2024 гг.: исследование «DeMaRes»

Власова А.В., Горев В.В., Лукаш У.В., Смирнова Е.В., Волкова Н.Н., Горохов Д.В., Быстрова А.А., Брунова О.Ю., Валиева С.И., Теновская Т.А., Ртищев А.Ю., Сорокин Е.В., Джандарова Д.Т., Комаров А.Г.
320 Локальный опыт адаптации шкалы «СКАТ 2025» для стратификации риска резистентных возбудителей и выбора стартовой эмпирической антимикробной терапии в многопрофильной детской больнице

## Описание клинических случаев

Веселова Е.И., Кузнецова Е.Н., Зилфова Д.И., Перегудова А.Б., Тинькова В.В., Васильева И.А.
330 Лечение генерализованного микобактериоза, вызванного *Mycobacterium avium*, у пациентов с ВИЧ-инфекцией с использованием бедаквилина в схеме терапии: клинические примеры

Демченкова М.В., Съемщикова Ю.П., Барзунова Т.В., Козлов Ю.А., Савинцева И.Н.
338 Сепсис, вызванный *Lactobacillus*: описание клинического случая

Андреев С.С., Яцков К.В., Рязанцева Е.В., Исаев Т.К., Трушкин Р.Н., Кузнецова Д.С., Желнова Е.И., Лысенко М.А.
344 Применение резафунгина для лечения глубокого инвазивного кандидоза, обусловленного *Candidozyma auris*: клиническое наблюдение

КМАХ
https://cmac-journal.ru
КЛИНИЧЕСКАЯ МИКРОБИОЛОГИЯ
И АНТИМИКРОБНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ
Том 28 | №2
2026

DOI: 10.36488/cmac.2026.2.209-240

Оригинальная статья

# Факторы риска и прогностические модели наличия бактериальных возбудителей с клинически значимыми фенотипами антимикробной резистентности: систематический обзор

Кузьменков А.Ю.[1], Гультяева Н.А.[1,2], Виноградова А.Г.[1], Мещурова С.Ю.[2], Бабичева А.И.[2]

[1] ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия
[2] ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Контактный адрес:
Алексей Юрьевич Кузьменков
Эл. почта: alexey.kuzmenkov@antibiotic.ru

Ключевые слова: антибиотикорезистентность, факторы риска, прогностические модели, клинические шкалы, машинное обучение.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Внешнее финансирование: исследование проведено без внешнего финансирования.

**Цель.** Систематизировать факторы, ассоциированные с наличием клинически значимых фенотипов антимикробной резистентности у бактериальных возбудителей, оценить вариабельность их количественных ассоциаций и охарактеризовать прогностические модели, используемые для оценки риска таких исходов.

**Материалы и методы.** Проведен систематический обзор публикаций, выявленных поиском в PubMed/MEDLINE за период с 01.01.2000 по 30.04.2026 с использованием терминов, характеризующих факторы риска и прогнозирование, антимикробную резистентность и клинические инфекционные синдромы. Подготовка обзора осуществлялась в соответствии с принципами Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020. Из 2277 библиографических записей, 1316 после первичного скрининга были переданы на углубленную проверку и классификацию публикаций по аналитической категории. Первичные исследования факторов риска и исследования прогностических моделей анализировались раздельно. Для исследований факторов риска извлекались и стандартизировались характеристики изучаемых факторов, клинических событий, фенотипов резистентности, популяций и количественных оценок ассоциаций. Прогностические модели анализировались на уровне самостоятельных модельных единиц с учетом предикторов, структуры модели, дискриминации, калибровки и валидации. Риск систематической ошибки оценивался с использованием Quality In Prognosis Studies (QUIPS) для исследований факторов риска и PROBAST+AI для прогностических моделей. Вследствие выраженной клинической и методологической неоднородности основной синтез выполнялся описательно.

**Результаты.** В основной синтез вошли 382 публикации: 317 исследований факторов риска и 65 исследований прогностических моделей. В исследованиях факторов риска была извлечена 1071 строка данных о факторах риска, сформировавшая после внутрипубликационной консолидации в 1001 аналитическую единицу. Количественные оценки были доступны для 738 (68,9%) строк, а не менее одной скорректированной оценки – в 179 (56,5%) исследованиях. Наиболее широко были представлены предшествующая антибактериальная терапия, госпитализация или иной контакт с системой здравоохранения, демографические характеристики, коморбидность, инвазивные устройства и процедуры, а также предшествующий микробиологический анамнез или ранее выявленная резистентность. По QUIPS низкий общий риск систематической ошибки установлен для 3 (0,9%) исследований, умеренный – для 291 (91,8%), высокий – для 23 (7,3%).

**Выводы.** Наиболее часто изучался ограниченный набор клинических групп факторов, однако количественные оценки их ассоциаций существенно различались в зависимости от фенотипа резистентности, клинического события, популяции и условий оказания медицинской помощи. Поэтому выявленные факторы следует рассматривать как потенциальные переменные для последующей стратификации риска, а не как универсальные количественные коэффициенты. Прогностические модели позволяют проводить многомерную оценку риска, однако их непосредственное клиническое применение ограничивается неоднородностью, неполной воспроизводимостью, редким представлением данных о калибровке и недостаточной внешней валидацией. Практическое использование опубликованных факторов риска и прогностических моделей требует проверки их применимости и количественной оценки в целевой локальной популяции.

Original Article

# Risk factors and prediction models for the presence of bacterial pathogens with clinically significant antimicrobial resistance phenotypes: a systematic review

Kuzmenkov A.Yu.[1], Gultiaeva N.A.[1,2], Vinogradova A.G.[1], Meshchurova S.Yu.[2], Babicheva A.I.[2]

[1] Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia
[2] National Medical Research Treatment and Rehabilitation Centre, Moscow, Russia

Contacts:
Alexey Yu. Kuzmenkov
E-mail: alexey.kuzmenkov@antibiotic.ru

Key words: antibiotic resistance, risk factors, prognostic models, clinical scoring systems, machine learning.

Conflicts of interest: all authors report no conflicts of interest relevant to this article.

External funding source: no external funding received.

**Objective.** To systematically synthesize factors associated with the presence, colonization, infection, or acquisition of bacterial pathogens with clinically significant antimicrobial resistance phenotypes; to assess the variability of available quantitative estimates of these associations; and, separately, to characterize prediction models, clinical scores, and algorithms developed to estimate the probability of such outcomes.

**Materials and methods.** A systematic review was conducted of publications identified through a PubMed/MEDLINE search covering the period from January 1, 2000, to April 30, 2026, using terms related to risk factors and prediction, antimicrobial resistance, and clinical infectious syndromes. The review was prepared in accordance with Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 principles. Of 2,277 bibliographic records identified, 1,316 underwent detailed assessment and role classification after initial screening. Primary risk-factor studies and prediction-model studies were analyzed separately. For risk-factor studies, characteristics of the investigated factors, clinical events, resistance phenotypes, study populations, and quantitative measures of association were extracted and standardized. Prediction models were analyzed at the level of distinct model units, including predictors, model structure, discrimination, calibration, and validation. Risk of bias was assessed using Quality In Prognosis Studies (QUIPS) for risk-factor studies and PROBAST+AI for prediction models. Owing to substantial clinical and methodological heterogeneity, the primary synthesis was descriptive.

**Results.** The primary synthesis included 382 publications: 317 risk-factor studies and 65 prediction-model studies. A total of 1,071 risk-factor records were extracted and, after within-publication consolidation, yielded 1,001 analytical units. Quantitative estimates were available for 738 (68.9%) records, and at least one adjusted estimate was reported in 179 (56.5%) studies. The most frequently represented domains included prior antimicrobial therapy, hospitalization or other healthcare exposure, demographic characteristics, comorbidities, invasive devices and procedures, and prior microbiological history or previously documented antimicrobial resistance. According to QUIPS, the overall risk of bias was low in 3 (0.9%) studies, moderate in 291 (91.8%), and high in 23 (7.3%).

**Conclusions.** The evidence base on risk factors for antimicrobial resistance is concentrated around a limited set of recurring clinical domains. However, quantitative estimates of their associations vary substantially according to the resistance phenotype, clinical event, study population, and healthcare setting. Accordingly, the identified factors should primarily be considered candidate variables for subsequent risk stratification rather than universally applicable quantitative effect estimates. Prediction models demonstrate the feasibility of multidimensional risk assessment, but their direct clinical implementation is limited by heterogeneity, limited reproducibility, infrequent reporting of calibration, and scarce external validation. Practical use of published risk factors and prediction models requires assessment of their transportability and mandatory evaluation in the local target population.

## Введение

Антимикробная резистентность (АМР) остается одной из ведущих угроз общественному здоровью. В глобальном анализе за 2019 г. бактериальная резистентность была напрямую связана примерно с 1,27 млн смертей и ассоциирована с 4,95 млн смертей. Последующее исследование глобального бремени продемонстрировало сохранение высокой нагрузки и ожидаемый рост абсолютного числа смертей при неблагоприятных сценариях до 2050 г. [1, 2]. Клиническая значимость проблемы определяется не только распространением устойчивости, но и необходимостью выбора эмпирической антимикробной терапии до получения окончательных результатов микробиологического исследования.

Обоснованность такого выбора зависит как от вероятности участия конкретного микроорганизма в этиологии инфекции, так и от вероятности наличия у него клинически значимого фенотипа резистентности. Этиологическая структура инфекций неоднородна и мо-

жет различаться в зависимости от клинического синдрома, профиля отделения и характеристик популяции пациентов [3]. Следовательно, исходная вероятность выявления определенного возбудителя и резистентного фенотипа не является постоянной и должна рассматриваться с учетом конкретной клинической популяции. Дополнительную информацию об индивидуальном риске могут предоставлять характеристики пациента и предшествующих воздействий, включая антибактериальную терапию, контакты с системой здравоохранения, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), инвазивные вмешательства и предшествующий микробиологический анамнез.

Исследования таких факторов позволяют определить признаки, ассоциированные с наличием, колонизацией, инфицированием или приобретением резистентного микроорганизма, и количественно охарактеризовать соответствующие ассоциации. Однако наличие ассоциации само по себе не означает существования универсального количественного вклада фактора в индивидуальную вероятность резистентного фенотипа. Величина оценки может зависеть от изучаемого фенотипа, клинического события, популяции, условий оказания медицинской помощи, определения экспозиции и набора учитываемых смешивающих факторов. Поэтому для практической стратификации важен не только перечень потенциальных факторов, но и понимание вариабельности их количественных оценок в различных клинических условиях.

Отдельное направление исследований представляют прогностические модели, клинические шкалы, номограммы, деревья решений и алгоритмы машинного обучения, в которых несколько характеристик пациента объединяются для оценки вероятности целевого исхода. Предиктор, включенный в такую модель, не обязательно является независимым причинным фактором риска, поскольку его значение определяется структурой данных, составом других предикторов, способом их отбора и целью прогнозирования. В связи с этим исследования отдельных факторов риска и исследования прогностических моделей целесообразно рассматривать как взаимосвязанные, но методологически различные источники доказательств. Их раздельный синтез позволяет, с одной стороны, сформировать перечень потенциальных переменных для последующей стратификации риска и оценить вариабельность их количественных ассоциаций, а с другой – охарактеризовать существующие многомерные инструменты с точки зрения состава предикторов, дискриминирующей способности, калибровки, валидации и возможности воспроизведения.

## Цель исследования

Систематизировать факторы, ассоциированные с наличием клинически значимых фенотипов антимикробной резистентности у бактериальных возбудителей, оценить вариабельность их количественных ассоциаций и охарактеризовать прогностические модели, используемые для оценки риска таких исходов.

## Материалы и методы

Дизайн обзора и стандарты отчетности

Проведен систематический обзор первичных исследований факторов риска и прогностических моделей наличия резистентных бактериальных микроорганизмов/фенотипов. Подготовка рукописи ориентирована на Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 [4]. Для исследований прогностических моделей структура извлечения данных была согласована с логикой Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies (CHARMS) [5], а интерпретация полноты представления моделей – с принципами TRIPOD+AI [6].

Источники информации и стратегия поиска

Первичный поиск выполнялся в PubMed/MEDLINE за период 01.01.2000-30.04.2026. По предоставленной поисковой строке ограничения по языку, возрасту или типу публикации не задавались.

Поисковая стратегия состояла из трех блоков, объединенных оператором AND: (1) факторы риска, предикторы и прогностические модели; (2) антимикробная/бактериальная лекарственная устойчивость и отдельные клинически значимые фенотипы резистентности; (3) клинический инфекционный контекст. Внутри блоков использовалось сочетание MeSH-терминов и свободных слов в полях title/abstract. Полная поисковая стратегия и последовательность отбора публикаций представлены в дополнительном материале S1.

Управление записями и первичный скрининг

Исходная совокупность публикаций включала 2 277 библиографических записей. Каждой записи присваивался уникальный идентификатор на основании доступного идентификатора PMID, DOI и библиографических данных. В сформированной таблице все 2 277 записей имели количество дублирований = 1 (без дублирования).

Первичный скрининг выполнялся по названию, абстракту и доступной библиографической информации. Каждая запись независимо оценивалась четырьмя экспертами. Для обеспечения высокой чувствительности скрининга при расхождении оценок запись передавалась на следующий этап, если хотя бы один эксперт считал публикацию потенциально соответствующей критериям включения. В результате 1316 (57,8%) записей были направлены на углубленную проверку, 961 (42,2%) – исключены на этапе первичного скрининга. Окончательное решение о включении и аналитической роли публикации принималось по результатам углубленной оценки.

Углубленная проверка и классификация публикаций

Для 1 316 записей проводилась последовательная проверка PubMed, DOI-страницы, PubMed Central, страницы издателя, доступного полного текста и дополнительных материалов. Категория публикации фикси-

ровалась в отдельном поле таблицы. Публикации распределялись на пять взаимоисключающих категорий: core (исследования факторов риска) – первичные исследования пациент-ориентированных факторов риска наличия резистентного возбудителя/фенотипа; model (исследования прогностических моделей) – исследования, посвященные разработке, валидации или применению прогностических моделей и шкал; context – контекстные публикации без подходящего первичного факторного или модельного анализа; review-support – обзоры и метаанализы; exclude – публикации, окончательно исключенные из обзора. В основной аналитический синтез первичных данных включались результаты исследования факторов риска и прогностических моделей. Однако последующий анализ проводился раздельно.

Критерии включения и исключения

В исследование включались первичные клинические и эпидемиологические исследования, в которых оценивалась связь характеристик пациента, предшествующих воздействий, контакта с системой здравоохранения, клинических признаков или микробиологического анамнеза и любых других факторов с наличием, колонизацией, инфицированием, приобретением или выделением резистентного бактериального микроорганизма/фенотипа. Не включались исследования, где основной анализ был посвящен только летальности, клинической неэффективности терапии, стоимости, длительности госпитализации, молекулярным механизмам, геномной эпидемиологии или распространенности без анализа факторов риска пациента. Прогностические модели не включались в массив с данными, посвященный анализу факторов риска.

К исследованиям прогностических моделей относились публикации, посвященные разработке моделей, где целевым исходом было наличие, колонизация, носительство, инфекция или вероятность выделения резистентного микроорганизма/фенотипа. Модели смертности, клинической неэффективности или других исходов у пациентов с уже подтвержденной AMP-инфекцией анализировались отдельно как вторичные/контекстные и не объединялись с основным синтезом моделей наличия резистентного фенотипа.

Извлечение и стандартизация факторов риска

Единицей извлечения была строка, соответствующая комбинации «публикация × фактор риска × исход × фенотип резистентности × организм × компаратор × тип анализа». Для каждого фактора сохранялась авторская формулировка и создавались поля со стандартизированными наименованиями фактора риска, укрупненной категории (домен) фактора риска, исследуемыми популяциями. Дополнительно фиксировался тип исхода, фенотип, организм, клинический синдром/материал, группа сравнения, определение резистентности, мера эффекта, числовая оценка, 95% доверительный интервал (ДИ), p-значение, тип анализа, источник и подтверждающий текстовый фрагмент.

При наличии нескольких оценок приоритет для основного количественного представления отдавался скорректированным многофакторным оценкам. Однофакторные оценки сохранялись, если скорректированные данные отсутствовали или представляли единственный доступный количественный источник. Клинически различные экспозиции факторов и временные окна не объединялись автоматически. Структурированный набор данных исследований факторов риска представлен в дополнительном материале S2.

Извлечение и анализ прогностических моделей

Для набора исследований прогностических моделей использовалась многоуровневая структура: уровень публикации, уровень модели, отдельные предикторы/элементы шкал, отдельные показатели качества, модели, расчет которых мог быть воспроизведен по опубликованным данным. Для каждой модели фиксировался целевой фенотип, микроорганизм, клинический контекст, тип модели, статус разработки/валидации, размеры выборок, предикторы, включенные в окончательную модель, коэффициенты или баллы, пороги, показатели дискриминации, классификационные характеристики, калибровка, если они были доступны.

Проверка источников выполнялась последовательно по PubMed, PubMed Central, DOI-странице, странице издателя, дополнительным материалам и предоставленным полным текстам. Отсутствующие коэффициенты, баллы и метрики не реконструировались расчетно. Использование моделей определялось отдельными метками для создания карты моделей, синтеза предикторов, синтеза показателей качества и таблицы воспроизводимых/почти воспроизводимых моделей. Структурированный набор данных прогностических моделей и их предикторов представлен в дополнительном материале S3.

Контроль качества и риск систематической ошибки

Контроль качества включал проверку уникальности идентификаторов, соответствия извлеченного фактора/предиктора первичному источнику, разделения разных исходов и фенотипов, корректности меры эффекта, доверительных интервалов и p-значений, а также отсутствие смешения исследований факторов риска и прогностических моделей. Неоднозначные строки сохранялись с пометками о необходимости повторной проверки, а также документировалась причина решения.

Для исследований факторов риска наличие потенциальной систематической ошибки оценивалось с использованием инструмента QUIPS (Quality In Prognosis Studies). Оценка включала шесть параметров: отбор участников, выбывание и полноту наблюдения, измерение изучаемого фактора, измерение исхода, учет смешивающих факторов и статистический анализ/представление результатов. Для каждого параметра формировалось заключение о низком, умеренном или высоком риске систематической ошибки. Суммарный числовой балл не рассчитывался. Вопросы QUIPS были

предварительно адаптированы к особенностям исследований антибиотикорезистентности с сохранением исходной структуры инструмента. Низкий общий риск систематической ошибки для публикации устанавливался только при низком риске во всех оцениваемых параметрах, высокий – при наличии хотя бы одного параметра высокого риска, в остальных случаях риск классифицировался как умеренный. Недостаточность описания методов не приравнивалась к доказанному методологическому нарушению, однако учитывалась при принятии решений относительно оцениваемого параметра качества публикации.

Для исследований, посвященных прогностическим моделям, использовался подход PROBAST + AI [7, 8]. Для вновь разрабатываемых моделей отдельно оценивалось качество процесса разработки и применимости моделей, а для исследований, в которых оценивалась предиктивная точность (predictive performance) моделей – риск систематической ошибки и применимость. Оценка проводилась по параметрам: «участники и источник данных», «предикторы», «исход» и «анализ». Разработка и валидация одной модели оценивались раздельно, когда они представляли самостоятельные этапы исследования. Оценка независимо выполнялась двумя исследователями. Разногласия разрешались консенсусом, а при его отсутствии – с привлечением третьего исследователя. Для каждой оценки параметра сохранялось основание для суждения и соответствующий фрагмент первичного источника. Полный методологический протокол с адаптированными критериями QUIPS и PROBAST+AI для настоящего систематического обзора представлен в дополнительном материале S4.

Синтез данных

Из-за клинической и методологической неоднородности фенотипов, исходов, популяций, временных окон и способов статистического анализа основной синтез выполнялся описательно. Частота стандартизированных факторов оценивалась как по числу строк извлечения, так и по числу уникальных публикаций, чтобы снизить влияние исследований с большим числом представленных факторов. Частота упоминания фактора не интерпретировалась как величина эффекта или значимость фактора. Количественное объединение оценок не проводилось, поскольку основной задачей синтеза было картирование потенциальных факторов риска и оценка вариабельности их ассоциаций в различных клинических условиях. Метаанализ на этапе планирования исследования считался обоснованным только для клинически и методологически однородных сочетаний «фактор × фенотип резистентности × клиническое событие × популяция» при сопоставимых определениях экспозиции, временных окнах, группах сравнения и мерах эффекта. Полученные таким образом объединенные оценки не предполагалось интерпретировать как универсальные коэффициенты для индивидуальной стратификации риска вне популяций, в которых они были получены.

Модели сравнивались по целевому фенотипу, популяции, типу алгоритма, набору предикторов, дискриминирующей способности, калибровке, способу валидации и воспроизводимости. Площади под ROC-кривой (AUC) и другие показатели, отражающие качество дискриминирующей способности модели, не объединялись с помощью подходов метаанализа вследствие неоднородности задач, наборов данных и схем валидации.

Для дополнительного представления результатов была разработана интерактивная карта доказательств, объединяющая структурированные данные исследований факторов риска, прогностических моделей и оценок риска систематической ошибки. Карта позволяет выполнять фильтрацию и интерактивное представление результатов без дополнительного статистического объединения индивидуальных оценок (дополнительный материал S10).

## Результаты

### 1. Классификация публикаций

В исходную библиографическую выборку за период 01.01.2000-30.04.2026 вошло 2277 публикаций. После первичного скрининга 1316 записей были переданы на углубленную проверку. По итоговой классификации по аналитической категории 317 публикаций соответствовали критериям «core» (исследования факторов риска) и 65 – «model» (исследования прогностических моделей). Таким образом, основная совокупность первичных исследований включала 382 публикации (Таблица 1, Рисунок 1).

### 2.1. Формирование и анализ окончательной выборки исследований факторов риска

Для структурированного синтеза использовалась аналитическая единица, определяемая как уникальная комбинация «публикация × стандартизированный фактор риска × фенотип резистентности × клиническое событие». Одна публикация могла сформировать несколько аналитических единиц, если в ней оценивались несколько факторов, фенотипов или клинических событий. В 317 первичных исследованиях было извлечено 1071 строк факторов, которые после внутрипубликационной консолидации сформировали 1001 аналитическую единицу синтеза.

Количественная оценка эффекта была доступна для 738 из 1071 строк факторов (68,9%) и по крайней мере для одного фактора в 226 из 317 исследований (71,3%). В 179 исследованиях (56,5%) имелась как минимум одна скорректированная количественная оценка. Скорректированной считалась оценка отношения шансов (OR), относительного риска (RR), отношения рисков в момент времени (HR), отношения интенсивностей (IRR) или другая мера эффекта, полученная авторами в многофакторной модели. Наличие скорректированной оценки само по себе не означало сопоста-

**Таблица 1.** Итоговая классификация публикаций по аналитической категории

| Категория | n | % от 1316 | Использование |
|---|---|---|---|
| Core | 317 | 24,1 | Основной синтез факторов риска |
| Model | 65 | 4,9 | Отдельный синтез прогностических моделей |
| Context | 493 | 37,5 | Контекст; не входит в основной факторный/модельный синтез |
| Review-support | 95 | 7,2 | Обзорная/поддерживающая литература |
| Exclude | 346 | 26,3 | Окончательно исключено |
| Всего | 1316 | 100,0 | – |

Core и model составляют основную совокупность первичных исследований (n = 382), но анализируются раздельно.

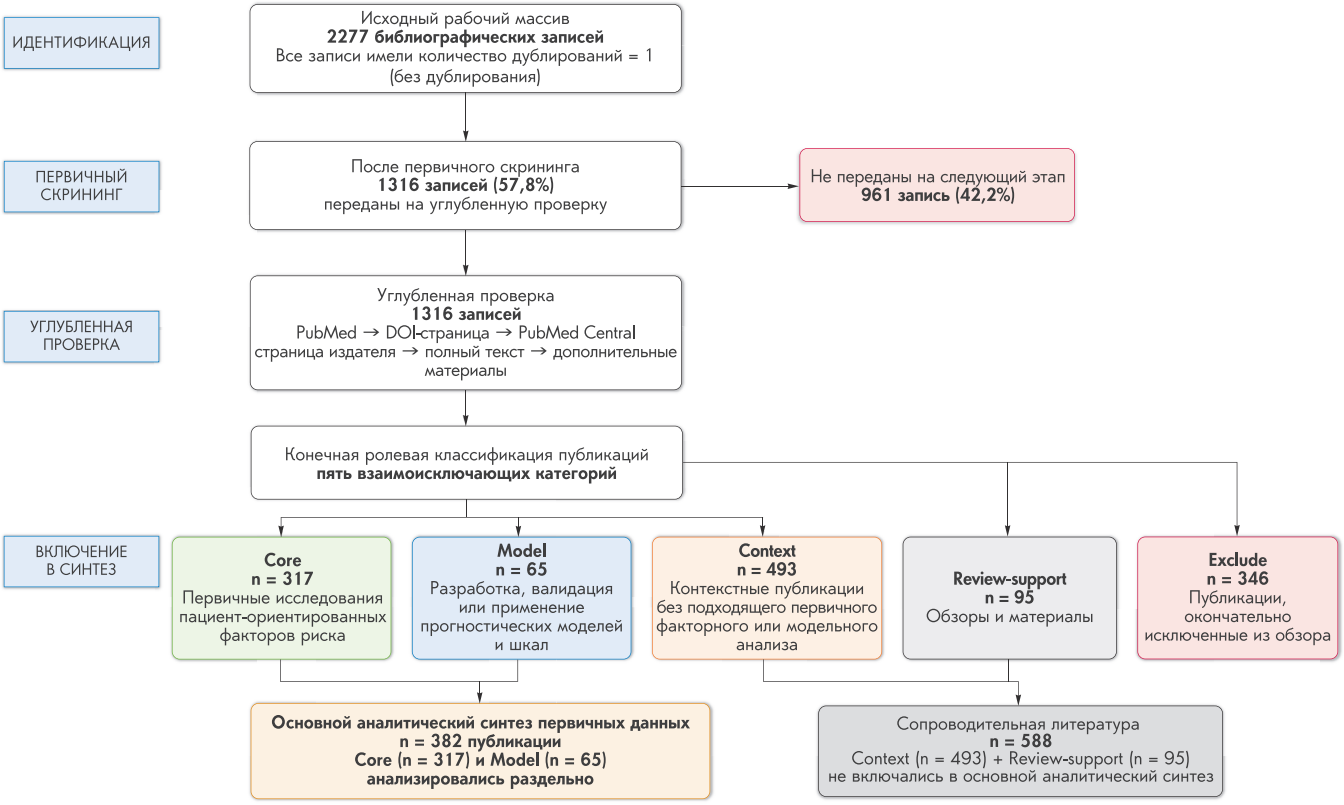



**Рисунок 1.** Адаптированная диаграмма PRISMA 2020: от исходной библиографической выборки до классификации по аналитическим категориям и формирования аналитических массивов исследований факторов риска и прогностических моделей

вимости исследований, поскольку различались состав ковариат, определения экспозиции, временные окна и группы сравнения.

Детализированное интерактивное представление сочетаний фенотипов резистентности, клинических событий, условий оказания медицинской помощи и факторов риска, включая индивидуальные количественные оценки ассоциаций, приведено в интерактивной карте доказательств (дополнительный материал S10).

### 2.1.1. Характеристика исследуемых популяций и клинических событий

Большинство исследований включало взрослых пациентов: 202 из 317 (63,7%). Смешанные по возрасту популяции были представлены в 35 исследованиях (11,0%), пожилые пациенты – в 16 (5,0%), дети – в 6 (1,9%). Для 57 исследований (18,0%) возрастные критерии были дополнительно проверены, однако имеющихся данных оставалось недостаточно для надежной классификации всей когорты. Одно исследование представляло агрегированный эпидемиологический надзор, для которого возрастная классификация была неприменима.

Большинство исследований проводилось в стационарных условиях. В стационаре вне ОРИТ проводились 159 исследований (50,2%), в ОРИТ – 59 (18,6%). Вместе они составляли 218 из 317 исследований (68,8%). Амбулаторные или внебольничные популяции были представлены в 40 исследованиях (12,6%), отде-

ления неотложной помощи – в 20 (6,3%), смешанные условия оказания помощи – в 16 (5,0%), учреждения длительного ухода – в 10 (3,2%). После полного аудита ни одно исследование не оставалось с неизвестным условием оказания медицинской помощи. Для одной публикации условие оказания медицинской помощи было сохранено как «не сообщено».

По клиническому составу 124 исследования (39,1%) включали общую или неотобранную популяцию. Отдельно были представлены пациенты ОРИТ или находившиеся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) (n = 29), онкологические и гематологические пациенты (n = 17), хирургические пациенты (n = 15), реципиенты трансплантатов (n = 12), жители учреждений длительного ухода (n = 9), пациенты с предшествующей MDRO-колонизацией (микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью) (n = 7), пациенты с циррозом или другими заболеваниями печени (n = 6), а также ряд менее крупных специальных клинических групп.

Клиническое событие характеризовало условия, в которых оценивались изучаемые резистентные фенотипы, и не являлось характеристикой частоты синдрома среди пациентов. Наиболее часто анализировалась инфекция кровотока – в 82 исследованиях (25,9%). Инфекция, вызванная микроорганизмом с изучаемым фенотипом резистентности, без унифицированного ограничения по локализации была представлена в 71 исследовании (22,4%), колонизация или носительство – в 63 (19,9%), пневмония или иная респираторная инфекция – в 41 (12,9%), инфекция мочевых путей (ИМП) – в 31 (9,8%). Реже изучались смешанные события, инфекция кожи и мягких тканей, последующая инфекция, выделение резистентного изолята и приобретение/новое выявление. Одно исследование могло включать несколько клинических событий, поэтому эти категории не являются взаимоисключающими.

### 2.1.2. Структура фенотипов резистентности и факторов риска

Наиболее широко были представлены метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA; 58 исследований), Enterobacterales, продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра (ESBL-E; 52), смешанные категории микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью (MDRO/MDR; 48) и карбапенеморезистентные или карбапенемазопродуцирующие Enterobacterales (CRE/CPE; 34). Карбапенеморезистентный *Acinetobacter baumannii* (CRAB) изучался в 18 исследованиях, фторхинолонорезистентные микроорганизмы и ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE) – по 14, карбапенеморезистентные *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) – в 9. Поскольку отдельные публикации могли оценивать более одного фенотипа, приведенные числа не являются взаимоисключающими.

Распределение условий оказания помощи существенно различалось между исследуемыми фенотипами. Для MRSA и ESBL-E наряду со стационарными исследованиями проводились исследования в амбулаторных и внебольничных популяциях, а также в отделениях неотложной помощи. Исследования факторов риска наличия CRE/CPE и CRAB почти исключительно проводились в стационарных условиях и ОРИТ. Фторхинолонорезистентные фенотипы чаще изучались в популяциях пациентов с ИМП в амбулаторных условиях и отделениях неотложной помощи. Информация о распределении фенотипов резистентности по условиям оказания медицинской помощи представлена в Таблице 2.

Помимо основных фенотипов, среди включенных исследований были представлены другие микроорганизмы и фенотипы резистентности. Среди них наиболее часто упоминались MDR-грамотрицательные бактерии (n = 9), резистентность *Helicobacter pylori* (n = 4), лекарственно-устойчивый *Streptococcus pneumoniae*

**Таблица 2.** Распределение исследований основных фенотипов резистентности по условиям оказания медицинской помощи

| Фенотип | n | Стационар вне ОРИТ | ОРИТ | Амбулаторные / внебольничные | Отделения неотложной помощи | Учреждения длительного ухода | Смешанные условия | Другие |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| MRSA | 58 | 27 | 7 | 11 | 4 | 3 | 4 | 2 |
| ESBL-E | 52 | 19 | 7 | 13 | 7 | 2 | 2 | 2 |
| CRE/CPE | 34 | 21 | 11 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |
| CRAB | 18 | 10 | 5 | 0 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| VRE | 14 | 6 | 3 | 1 | 0 | 0 | 3 | 1 |
| CRPA | 9 | 4 | 2 | 0 | 0 | 0 | 3 | 0 |
| Смешанные MDRO/MDR | 48 | 31 | 12 | 1 | 3 | 0 | 1 | 0 |
| Фторхинолонорезистентные микроорганизмы | 14 | 3 | 0 | 4 | 5 | 0 | 1 | 1 |

В категорию «Другие» включены популяционный/лабораторный надзор и единичные специализированные амбулаторные отделения/кабинеты. В каждой ячейке указано число уникальных исследований.

(n = 3), Enterobacterales, резистентные к цефалоспоринам III поколения (n = 2), ко-тримоксазолорезистентная *Escherichia coli* (n = 2), отдельные обобщенные категории карбапенеморезистентных грамотрицательных бактерий (по n = 2 для нескольких не полностью унифицированных обозначений), MDR *P. aeruginosa* (n = 2) и обобщенная категория MDRO (n = 2). Единичные исследования были посвящены различным вариантам пенициллин- или макролидорезистентного *S. pneumoniae*, *E. coli*, устойчивой к ампициллину и амоксициллину-клавуланату, резистентной *Haemophilus influenzae*, AmpC-продуцирующим Enterobacterales, резистентным уропатогенам, *Pseudomonas* spp., *Salmonella* spp., *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, линезолид- или рифампицинорезистентным стафилококкам и другим узко определенным фенотипам. Часть обозначений фенотипов была оставлена в исходном варианте, поскольку авторские определения резистентности не позволяли надежно объединить их без дополнительной клинической гармонизации.

На уровне доменов наиболее широко была представлена предшествующая экспозиция к антибактериальным препаратам – как минимум в одном анализе 172 исследований (54,3%). Далее следовали госпитализация или иной контакт с системой здравоохранения (91; 28,7%), демографические характеристики (75; 23,7%), коморбидность (72; 22,7%), инвазивные устройства и процедуры (71; 22,4%), предшествующие микробиологические данные и анамнез резистентности (55; 17,4%), характеристики текущей инфекции (54; 17,0%), показатели тяжести состояния и пребывания в ОРИТ (48; 15,1%), иммуносупрессия (30; 9,5%), географические факторы и условия пребывания (29; 9,1%), функциональный статус/длительный уход (28; 8,8%) и хирургические вмешательства (27; 8,5%).

Информация по исследованиям факторов риска в зависимости от фенотипа резистентности представлена в Таблице 3, распределение факторов риска по фенотипу резистентности и типу клинического события отображено на Рисунке 2. Данные показатели характеризуют представленность фактора в исследованиях, а не силу или причинную значимость ассоциации.

### 2.1.3. Синтез данных по фенотипам резистентности и клиническим событиям с учетом условий оказания медицинской помощи

Для углубленного синтеза наличие фенотипа рассматривалось совместно с типом клинического события и условиями оказания медицинской помощи. Это позволяло отделить, например, факторы колонизации от факторов клинической инфекции и не интерпретировать одинаково исследования стационара, ОРИТ и амбулаторных популяций. Ниже приведены наиболее представленные фенотипы. Количественные диапазоны относятся только к доступным скорректированным оценкам и не являются объединенными эффектами.

#### 2.1.3.1. MRSA

Фенотип MRSA изучался в 58 исследованиях, которым соответствовали 155 аналитических единиц. Количественные оценки были доступны по крайней мере в 37 исследованиях, скорректированные – в 32. Клинические события включали колонизацию/носительство (19 исследований), инфекцию кровотока (9), ин-

**Таблица 3.** Число уникальных исследований основных факторов риска в зависимости от фенотипа резистентности

| Фактор риска | n | MRSA | ESBL-E | CRE/CPE | CRAB | VRE | CRPA | Смешанные MDRO/MDR | Фторхинолоно-резистентные |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Предшествующая антибиотикотерапия | 80 | 8 | 17 | 10 | 1 | 5 | 2 | 20 | 3 |
| Недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения | 47 | 14 | 7 | 6 | 2 | 0 | 1 | 10 | 3 |
| Старший возраст | 34 | 7 | 7 | 1 | 2 | 2 | 1 | 4 | 5 |
| Мочевые пути как источник инфекции | 15 | 1 | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 | 3 | 2 |
| Применение карбапенемов | 26 | 0 | 1 | 7 | 5 | 1 | 1 | 2 | 0 |
| Применение фторхинолонов | 23 | 4 | 8 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 3 |
| Пол | 22 | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 | 0 | 5 | 0 |
| Иммуносупрессия | 21 | 1 | 6 | 1 | 3 | 2 | 1 | 6 | 0 |
| Предшествующая колонизация/инфекция резистентным микроорганизмом | 21 | 4 | 3 | 5 | 2 | 1 | 1 | 5 | 0 |
| Искусственная вентиляция легких | 20 | 3 | 1 | 4 | 4 | 0 | 2 | 3 | 0 |
| Хирургическое вмешательство | 18 | 6 | 3 | 4 | 2 | 1 | 0 | 2 | 0 |
| Применение цефалоспоринов | 17 | 3 | 9 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |

Сумма по фенотипам может превышать общее n для фактора, поскольку одна публикация могла анализировать несколько фенотипов резистентности.

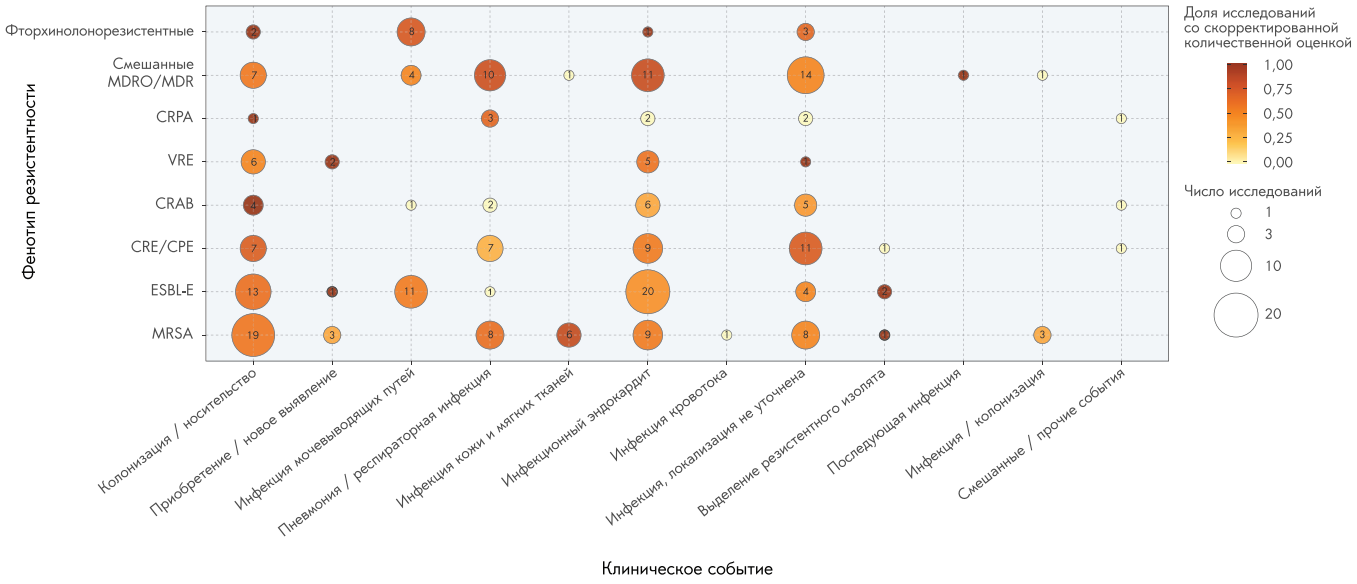



**Рисунок 2.** Распределение исследований факторов риска по фенотипу резистентности и типу клинического события

Размер круга соответствует числу независимых исследований. Интенсивность заливки показывает долю исследований соответствующего сочетания, в которых была доступна хотя бы одна скорректированная количественная оценка. Категории клинических событий не являются взаимоисключающими на уровне публикации.

фекцию без унифицированной локализации и пневмонию/респираторную инфекцию (по 8), инфекцию кожи и мягких тканей (6), приобретение/новое выявление и смешанные события (по 3), а также единичные случаи инфекционного эндокардита и последующей инфекции. В целом 27 исследований проводились в стационаре вне ОРИТ, 11 – в амбулаторных/внебольничных популяциях, 7 – в ОРИТ, 4 – в отделениях неотложной помощи, 4 – в смешанных условиях и 3 – в учреждениях длительного ухода.

При MRSA-колонизации доказательства были распределены между стационаром вне ОРИТ (6 исследований), амбулаторными популяциями и ОРИТ (по 3), учреждениями длительного ухода (3), смешанными условиями (2), отделением неотложной помощи и первичной/акушерской помощью (по 1). Наиболее повторялись проживание в учреждении длительного ухода, предшествующая колонизация/инфекция резистентным микроорганизмом и недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения (по 2 исследования). Остальные конкретные факторы были преимущественно единичными. Таким образом, ни одно точное сочетание фактора с MRSA-колонизацией не оценивалось как минимум в трех независимых исследованиях.

При MRSA-инфекции без унифицированной локализации четыре из восьми исследований проводились в стационаре вне ОРИТ, три относились к амбулаторным/внебольничным условиям и одно – к специализированной амбулаторной помощи. Наиболее часто изучалась недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения (3 исследования), применение фторхинолонов, хирургическое вмешательство и старший возраст – по два. Для недавней госпитализации было доступно только одно скорректированное значение OR – 1,95. Остальные повторяющиеся факторы не формировали сопоставимых серий скорректированных оценок.

Семь из восьми исследований MRSA-пневмонии/респираторной инфекции проводились в стационаре вне ОРИТ. Недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения оценивались в четырех исследованиях. Три доступные скорректированные OR находились в диапазоне 0,64-6,30. Пол также изучался в четырех исследованиях, а предшествующая антибиотикотерапия – в трех. Доступные скорректированные OR составляли соответственно 2,00-4,30 и 2,04-5,70. Шесть исследований инфекции кожи и мягких тканей относились к MRSA и в основном проводились в стационарных или амбулаторных условиях. Конкретные факторы в них были преимущественно единичными. Девять исследований MRSA-инфекции кровотока также не формировали повторяющегося набора одного и того же фактора с числом публикаций ⩾ 3.

### 2.1.3.2. ESBL-Enterobacterales

Фенотип ESBL-E изучался в 52 исследованиях, которым соответствовали 149 аналитических единиц. Количественные оценки были доступны в 32 исследованиях, скорректированные – в 28. Основными событиями были инфекция кровотока (20 исследований), колонизация/носительство (13), ИМП (11), инфекция без унифицированной локализации (4), последующая инфекция (2), приобретение/новое выявление и пневмония/респираторная инфекция (по 1). Исследования ESBL-E

характеризовались более неоднородным распределением по условиям оказания медицинской помощи, чем CRE/CPE: 19 исследований проводились в стационаре вне ОРИТ, 13 – амбулаторно, по 7 – в ОРИТ и отделениях неотложной помощи.

После переклассификации клинических событий ESBL-E-инфекция без уточненной локализации осталась представлена только в четырех исследованиях, проведенных в разных условиях оказания медицинской помощи. Повторяющегося набора одного и того же фактора в этой группе не сформировалось. Наиболее крупной специфической подгруппой стала инфекция кровотока: из 20 исследований 11 проводились в стационаре вне ОРИТ, 5 – в отделениях неотложной помощи, по 2 – в ОРИТ и амбулаторно. Наиболее часто оценивались предшествующая антибиотикотерапия (7 исследований), применение цефалоспоринов и недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения (по 4), иммуносупрессия, применение фторхинолонов и мочевые пути как источник инфекции (по 3). Для предшествующей антибиотикотерапии скорректированные OR в трех исследованиях находились в диапазоне 1,95-12,08, для цефалоспоринов – 2,77-6,90, для недавнего контакта с системой здравоохранения – 1,83-5,98.

Из 13 исследований колонизации ESBL-E пять проводились амбулаторно, по два – в ОРИТ, стационаре вне ОРИТ и учреждениях длительного ухода, по одному – в отделении неотложной помощи и специализированных амбулаторных условиях. Наиболее часто изучалась предшествующая антимикробная терапия (АМТ) (4 исследования), географические факторы и применение цефалоспоринов оценивались по два раза. Для АМТ скорректированные OR составляли 2,58 и 5,38 в двух исследованиях. Для цефалоспоринов повторяемость после переклассификации снизилась до двух исследований.

При ESBL-E-ИМП (11 исследований), четыре проводились в стационаре вне ОРИТ, четыре – амбулаторно, по одному – в отделении неотложной помощи, смешанных условиях оказания медицинской помощи и популяционном надзоре. Старший возраст и предшествующая АМТ оценивались в четырех исследованиях каждый, а применение фторхинолонов, недавняя госпитализация и мочевые пути как источник инфекции – в трех исследованиях каждый. Для старшего возраста две пригодные для анализа скорректированные оценки OR находились в диапазоне 2,65-3,70, для применения фторхинолонов три скорректированные OR – в диапазоне 1,89-4,10, для предшествующей АМТ две скорректированные OR составляли 3,23-4,00.

### 2.1.3.3. CRE/CPE

Фенотип CRE/CPE изучался в 34 исследованиях, которым соответствовали 127 аналитических единиц. Количественные оценки были доступны в 22 исследованиях, скорректированные – в 19. Кроме того, 32 из 34 исследований проводились в стационаре или ОРИТ: 21 исследование вне ОРИТ и 11 – в ОРИТ. Основными событиями были инфекция без уточненной локализации (11), инфекция кровотока (9), колонизация/носительство и пневмония/респираторная инфекция (по 7). Смешанное событие и последующая инфекция были представлены по одному исследованию.

При CRE/CPE-инфекции без уточненной локализации пять исследований проводились в стационаре вне ОРИТ и шесть – в ОРИТ. Наиболее повторялись применение карбапенемов и ИВЛ (по 3 исследования), затем инвазивные устройства (2). Для ИВЛ две скорректированные OR составляли 2,4-3,7. Для карбапенемов из трех исследований только одно содержало пригодную скорректированную количественную оценку (OR 10,0). Данный факт указывает на различие между частотой изучения фактора и полнотой доступных количественных данных.

CRE/CPE-колонизация распределялась между исследованиями в условиях ОРИТ (3), стационаром вне ОРИТ (3) и учреждением длительного ухода (1). Предшествующая АМТ изучалась в четырех исследованиях, а предшествующая колонизация/инфекция резистентным микроорганизмом и недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения – по два. Доступные скорректированные оценки антибиотикотерапии были неоднородны по направлению и требовали проверки исходных групп сравнения.

При CRE/CPE-инфекции кровотока семь из девяти исследований проводились в стационаре вне ОРИТ, два – в ОРИТ. Предшествующая антибиотикотерапия, предшествующая резистентная колонизация/инфекция и хирургическое вмешательство изучались по два раза. Остальные конкретные факторы были единичными. Исследования CRE/CPE-пневмонии проводились преимущественно в стационарных условиях. Большинство конкретных факторов в этой подгруппе встречалось в одном-двух исследованиях.

### 2.1.3.4. CRAB

Фенотип CRAB изучался в 18 исследованиях, которым соответствовала 51 аналитическая единица. Количественные оценки были в 10 исследованиях, скорректированные – в 9. Десять исследований проводились в стационаре вне ОРИТ, пять – в ОРИТ, два – в рамках популяционного/лабораторного надзора и одно – в учреждении длительного ухода. Клиническими событиями были инфекция кровотока (6), инфекция без уточненной локализации (5), колонизация/носительство (4), пневмония/респираторная инфекция (2), единичная ИМП и одно смешанное событие.

При CRAB-инфекции без уточненной локализации по два исследования относились к стационару вне ОРИТ и надзору, одно – к ОРИТ. Мужской пол встречался дважды, остальные факторы – преимущественно однократно. В шести исследованиях инфекций кровотока, вызванных CRAB, применение карбапенемов и иммуносупрессия изучались по три раза, пребывание/госпитализация в ОРИТ и ИВЛ – по два. При этом для комби-

нации «карбапенемы × CRAB × инфекция кровотока» скорректированные количественные оценки отсутствовали, а для иммуносупрессии была доступна одна скорректированная OR 3,6. В исследованиях колонизации наиболее часто встречались предшествующая колонизация/инфекция резистентными микроорганизмами и хирургические вмешательства (по два исследования).

### 2.1.3.5. VRE

Фенотип VRE изучался в 14 исследованиях, которым соответствовали 54 аналитические единицы. Количественные оценки были представлены в 9 исследованиях, скорректированные – в 9. Наибольшая часть доказательств относилась к колонизации/носительству (6 исследований), инфекция кровотока была представлена в пяти, приобретение/новое выявление – в двух и инфекция без уточненной локализации – в одном. По условиям оказания медицинской помощи шесть исследований проводились в стационаре вне ОРИТ, по три – в ОРИТ и смешанных условиях, одно – амбулаторно и одно – в рамках надзора.

Исследования VRE-колонизации проводились в ОРИТ и смешанных условиях (по 2), амбулаторно и в стационаре вне ОРИТ (по 1). Предшествующая АМТ изучалась в трех исследованиях, применение ингибиторов протонной помпы – в двух. Для антибиотикотерапии две скорректированные OR составляли 1,7-6,1. Все пять исследований VRE-инфекции кровотока были стационарными; иммуносупрессия повторялась в двух исследованиях, остальные факторы были единичными. Приобретение/новое выявление VRE было представлено двумя исследованиями.

### 2.1.3.6. CRPA

Фенотип CRPA оценивался в 9 исследованиях, которым соответствовали 18 аналитических единиц. Количественные оценки имелись в 4 исследованиях, скорректированные – только в 3. Четыре исследования проводились в стационаре вне ОРИТ, три – в смешанных условиях и два – в ОРИТ. Пневмония/респираторная инфекция была представлена в трех исследованиях, инфекция кровотока и инфекция без уточненной локализации – по два, колонизация и смешанное событие – по одному.

Внутри каждого события конкретные факторы были преимущественно единичными. При CRPA-пневмонии каждый из изученных факторов – применение фторхинолонов, предшествующая АМТ, предшествующая колонизация/инфекция, вызванная резистентным микроорганизмом, и наличие трахеостомы – оценивался только в одном исследовании. При инфекции без уточненной локализации по одному исследованию приходилось на иммуносупрессию, ИВЛ и недавнюю госпитализацию. Таким образом, ни одно точное сочетание «фактор × CRPA × клиническое событие» не было представлено не менее чем в трех исследованиях, что существенно ограничивало количественный синтез.

### 2.1.3.7. Смешанные MDRO/MDR-фенотипы

Смешанные MDRO/MDR-фенотипы изучались в 48 исследованиях, которым соответствовали 126 аналитических единиц. Количественные оценки имелись в 32 исследованиях, скорректированные – в 30. Большинство исследований смешанных MDRO/MDR-фенотипов проводилось в стационаре: 31 исследование вне ОРИТ и 12 – в ОРИТ. Основными событиями были инфекция без уточненной локализации (14), инфекция кровотока (11), пневмония/респираторная инфекция (10), колонизация/носительство (7) и ИМП (4).

При инфекции без уточненной локализации 11 из 14 исследований проводились в стационаре вне ОРИТ, 2 – в ОРИТ и 1 – амбулаторно. Предшествующая антибиотикотерапия изучалась в семи исследованиях. Пребывание в ОРИТ, предшествующая колонизация/инфекция резистентным микроорганизмом, недавняя госпитализация, ИВЛ, географические факторы и хирургическое вмешательство – по два. Для предшествующей антибиотикотерапии количественные и скорректированные оценки были доступны в трех исследованиях, две скорректированные OR находились в диапазоне 1,04-4,11, дополнительно в одном исследовании сообщался HR 2,39. Для ИВЛ из двух исследований только одно содержало скорректированную количественную оценку (OR 3,93).

При колонизации/носительстве пять из семи исследований проводились в ОРИТ и два – в стационаре вне ОРИТ. Недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения изучались в трех исследованиях; иммуносупрессия, предшествующая АМТ, пол и предшествующая резистентная колонизация/инфекция – по два. Для недавнего контакта с системой здравоохранения была доступна одна скорректированная OR 2,35. Остальные повторяющиеся факторы не формировали сопоставимых серий скорректированных оценок.

В 11 исследованиях инфекции кровотока преобладал стационар вне ОРИТ (7), далее ОРИТ (2), смешанные условия пребывания и отделение неотложной помощи (по 1). Предшествующая антибиотикотерапия изучалась в пяти исследованиях, в четырех были представлены скорректированные OR 2,60-3,06. Недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения оценивались в трех исследованиях. Все три содержали скорректированные OR 3,10-9,81. В исследованиях факторов риска АМР при пневмонии и ИМП повторяемость отдельных факторов была существенно ниже.

### 2.1.3.8. Фторхинолонорезистентные фенотипы

Фторхинолонорезистентные микроорганизмы изучались в 14 исследованиях. Из 14 исследований девять проводились амбулаторно или в отделениях неотложной помощи: четыре исследования проводились амбулаторно, пять – в отделениях неотложной помощи, три – в стационаре вне ОРИТ, по одному – в смешанных и амбулаторно-процедурных условиях оказания медицинской помощи. Основным клиническим событием была ин-

фекция мочевых путей (8 исследований), инфекция без уточненной локализации была представлена в трех, колонизация – в двух, инфекция кровотока – в одном исследовании.

При фторхинолонорезистентной ИМП старший возраст изучался в пяти исследованиях, применение фторхинолонов и недавняя госпитализация – по два. Для сочетания «старший возраст × фторхинолонорезистентный фенотип × ИМП» в четырех исследованиях были доступны скорректированные OR в диапазоне 1,32-3,65. Для данного сочетания была доступна наиболее полная совокупность количественных данных. Возможность их объединения требует проверки сопоставимости возрастных диапазонов исследуемых групп, а также контрольных групп. Для применения фторхинолонов и недавней госпитализации количественные оценки были представлены в меньшем числе исследований.

### 2.1.4. Распределение факторов риска между фенотипами резистентности

Предшествующая антибиотикотерапия была наиболее устойчиво повторяющимся фактором риска, однако ее клиническое значение варьировалось в зависимости от изучаемых событий. При колонизации она изучалась прежде всего при ESBL-E и CRE/CPE (по 4 исследования), VRE (3) и смешанных MDRO/MDR (2); при инфекции без уточненной локализации – прежде всего при смешанных MDRO/MDR (7), тогда как при инфекции кровотока – при ESBL-E (7) и смешанных MDRO/MDR (5). Следовательно, общая частота фактора не отражала единого клинического вопроса и требовала стратификации по событию.

Недавняя госпитализация или иной контакт с системой здравоохранения также оценивались при нескольких фенотипах резистентности, но в разных клинических событиях: при MRSA – прежде всего при пневмонии/респираторной инфекции (4 исследования) и инфекции без уточненной локализации (3), при ESBL-E – при инфекции кровотока (4) и ИМП (3), при фторхинолонорезистентной ИМП – в двух исследованиях. История предшествующей резистентной колонизации/инфекции была наиболее выраженно представлена при MRSA- и CRE/CPE-колонизации, а также при CRE/CPE-инфекции кровотока (по 2 исследования).

Экспозиции к отдельным классам антибиотиков имели более фенотип- и событие-специфическую структуру. Применение карбапенемов чаще повторялось при CRE/CPE-инфекции без уточненной локализации и CRAB-инфекции кровотока (по 3 исследования), применение цефалоспоринов – при ESBL-E-инфекции кровотока (4), применение фторхинолонов – при ESBL-E-инфекции кровотока и ИМП (по 3), а также при фторхинолонорезистентной ИМП и MRSA-инфекции без уточненной локализации (по 2). Старший возраст чаще повторялся в исследованиях ИМП – при фторхинолонорезистентных фенотипах (5) и ESBL-E (4). Таким образом, число и распределение исследований не позволяли ранжировать факторы универсальным образом для всех AMP-событий. Наиболее воспроизводимыми были не отдельные факторы, а конкретные комбинации фактора, фенотипа и клинического события (Рисунок 3).

### 2.1.5. Факторы риска при различных клинических событиях

Колонизация/носительство изучались в 63 исследованиях. По условиям оказания медицинской помощи исследования распределялись следующим образом: 19 проводились в стационаре вне ОРИТ, 17 – в ОРИТ, 13 – амбулаторно, 7 – в учреждениях длительного ухода и 4 – в смешанных условиях. Наиболее часто изучались предшествующая антибиотикотерапия (18 исследований), предшествующая резистентная колонизация/инфекция (9), недавняя госпитализация (8), старший возраст и пол (по 6), применение цефалоспоринов, географические факторы, хирургическое вмешательство, сахарный диабет и иммуносупрессия (по 5). Основными фенотипами были MRSA (19), ESBL-E (13), CRE/CPE и смешанные MDRO/MDR (по 7), VRE (6) и CRAB (4).

Приобретение или новое выявление резистентного микроорганизма изучалось в шести исследованиях: три относились к MRSA, два – к VRE и одно – к ESBL-E. Три исследования проводились в ОРИТ, два – в смешанных условиях и одно – амбулаторно. Наиболее часто изучались предшествующая АМТ (3 исследования), старший возраст, недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения, ИВЛ и пребывание/госпитализация в ОРИТ (по 2).

ИМП анализировалась в 31 исследовании: 12 стационарных, 7 амбулаторных и 9 в отделениях неотложной помощи, еще по одному исследованию проводилось в смешанных условиях, учреждении длительного ухода и в рамках популяционного/лабораторного надзора. Наиболее представлены были ESBL-E (11 исследований) и фторхинолонорезистентные фенотипы (8). Чаще всего изучались следующие факторы риска: предшествующая антимикробная терапия (12), старший возраст (9), мочевые пути как источник инфекции (7), недавняя госпитализация (5), сахарный диабет, применение фторхинолонов и проживание в учреждении длительного ухода (по 4), пол и иммуносупрессия (по 3). В отличие от инфекции кровотока и пневмонии, в этом массиве данных значительную долю составляли амбулаторные условия оказания медицинской помощи/отделения неотложной помощи.

Пневмония/респираторная инфекция изучались в 41 исследовании, большинство из которых проводилось в стационарных условиях: 26 – вне ОРИТ и 10 – в ОРИТ. Смешанные MDRO/MDR были представлены в 10 исследованиях, MRSA – в 8, CRE/CPE – в 7, CRPA и лекарственно-устойчивый *S. pneumoniae* – по 3, CRAB – в 2 и ESBL-E – в 1. Наиболее часто изучались недавняя госпитализация (10), предшествующая антибиотикотерапия (8), старший возраст и пол (по 5), хроническая обструктивная болезнь легких и сахарный диабет (по 4),

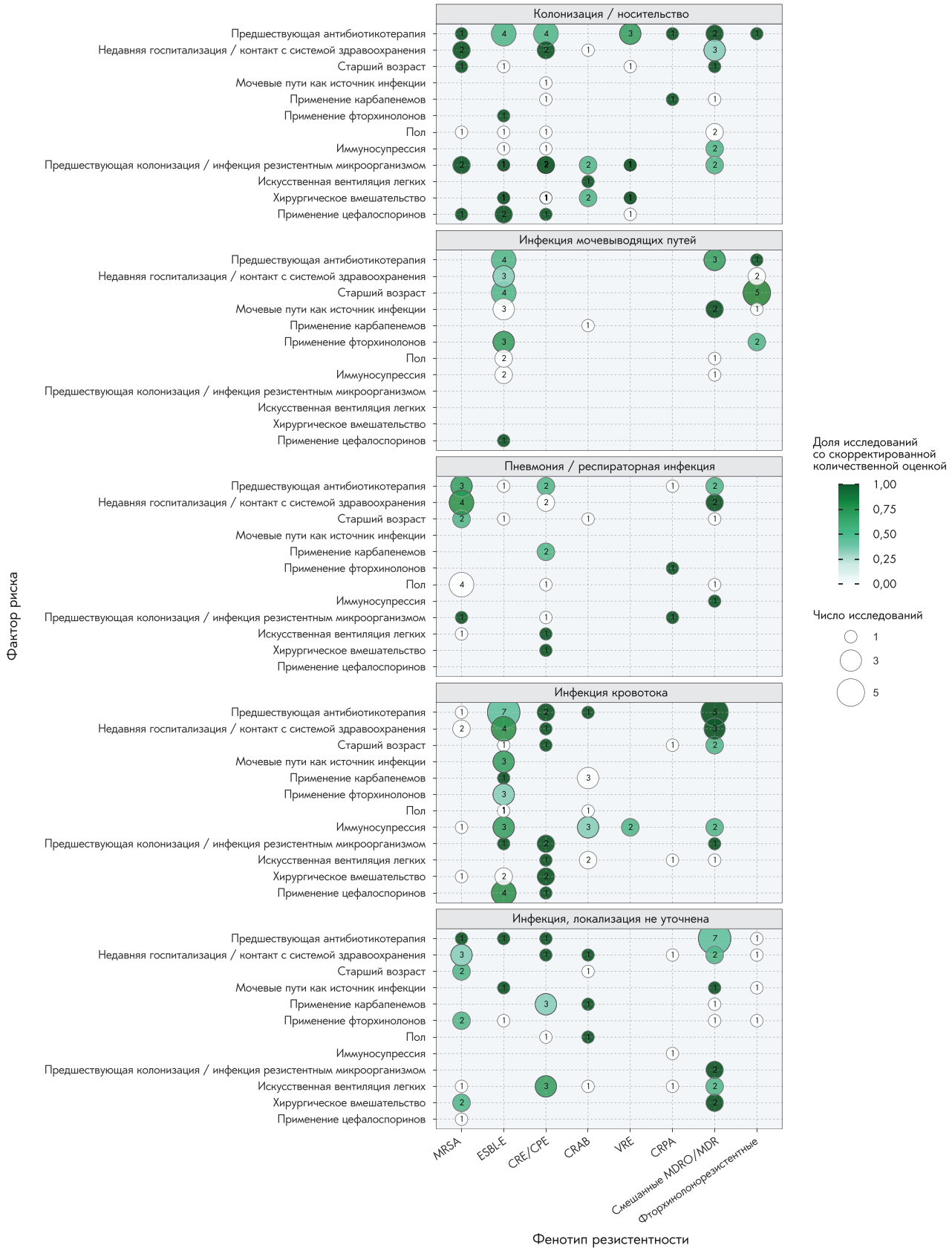



**Рисунок 3.** Структура факторов риска по фенотипам резистентности с группировкой по основным клиническим событиям

Показаны пять наиболее представленных клинических событий. Размер круга соответствует числу независимых исследований; интенсивность заливки – доле исследований со скорректированной количественной оценкой. Число внутри круга показано при k ⩾ 3.

а также карбапенемы, фторхинолоны, ИВЛ, предшествующая резистентная колонизация, тяжесть состояния и пребывание в ОРИТ (по 3 для наиболее повторяющихся категорий).

Инфекция кожи и мягких тканей изучалась в семи исследованиях: четыре проводились в стационаре вне ОРИТ, два – амбулаторно и одно – в отделении неотложной помощи. Шесть исследований относились к MRSA и одно – к смешанным MDRO/MDR-фенотипам. Конкретные факторы были преимущественно единичными.

Инфекция кровотока анализировалась в 82 исследованиях, большинство из которых проводилось в стационарных условиях: 58 – вне ОРИТ и 12 – в ОРИТ, еще 6 исследований проводились в отделениях неотложной помощи, по 2 – в смешанных, амбулаторных условиях и в рамках популяционного/лабораторного надзора. Наиболее представленными фенотипами были ESBL-E (20), смешанные MDRO/MDR (11), MRSA и CRE/CPE (по 9), CRAB (6) и VRE (5). Чаще всего изучались предшествующая антибиотикотерапия (18), недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения и иммуносупрессия (по 11), применение карбапенемов (9), ИВЛ (7), старший возраст и пребывание в ОРИТ (по 6), хирургическое вмешательство, предшествующая резистентная колонизация/инфекция и применение цефалоспоринов (по 5).

Инфекция без унифицированной локализации была представлена в 71 исследовании. Из них 35 проводились в стационаре вне ОРИТ, 14 – в ОРИТ, 8 – амбулаторно, 5 – в рамках популяционного/лабораторного надзора и 4 – в смешанных условиях. Остальные условия были представлены единичными исследованиями. Преобладали смешанные MDRO/MDR (14), CRE/CPE (11), MRSA (8), CRAB (5) и ESBL-E (4). Наиболее часто изучались предшествующая антибиотикотерапия (17), недавняя госпитализация/медицинский контакт (9), применение карбапенемов и ИВЛ (по 7), фторхинолоны и географические факторы (по 6), старший возраст (5) и хирургическое вмешательство (4). Именно эта широкая категория оставалась клинически неоднородной, поскольку объединяла различные локализации и группы сравнения.

Последующая инфекция была представлена в пяти исследованиях, выделение резистентного изолята – в трех. Смешанные/прочие события также имели небольшие размеры подгрупп и включали неоднородные фенотипы и факторы, поэтому их результаты использовались преимущественно для полной карты доказательств, а не для самостоятельного количественного обобщения.

### 2.1.6. Популяционная неоднородность и применимость результатов к другим популяциям

Популяционная неоднородность рассматривалась по возрасту, условиям оказания медицинской помощи и специальной клинической группе. Наиболее воспроизводимой характеристикой являлись условия оказания медицинской помощи: после аудита он был определен для всех первичных исследований либо явно обозначен как «не сообщено». Возрастная классификация была надежно установлена для 259 из 317 исследований (81,7%). Для 57 публикаций возраст оставался не сообщенным или недостаточно определенным для классификации. Специальные клинические группы были еще более фрагментированы и включали ОРИТ/ИВЛ, онкогематологию, хирургические популяции, трансплантацию, учреждения длительного ухода, предшествующую MDRO-колонизацию, цирроз, гемодиализ и другие состояния.

Состав условий пребывания зависел одновременно от фенотипа и клинического события. CRE/CPE и CRAB почти полностью изучались в стационаре и ОРИТ, тогда как MRSA и ESBL-E чаще изучались в амбулаторном сегменте и отделениях неотложной помощи. Фторхинолонорезистентные фенотипы были особенно тесно связаны с исследованиями ИМП в амбулаторном сегменте и в отделениях неотложной помощи. По типу события колонизация была распределена между ОРИТ, стационаром, амбулаторным звеном и учреждениями длительного ухода, ИМП – между стационаром, амбулаторным звеном и отделениями неотложной помощи, тогда как пневмония и инфекции кровотока закономерно оценивались преимущественно в стационарном звене.

Данные различия ограничивают прямой перенос количественных оценок между популяциями. Одинаково названная экспозиция фактора могла отражать различные исходные риски резистентности, способы отбора пациентов и клинические решения в амбулаторной практике, отделениях неотложной помощи, стационаре или ОРИТ. В связи с этим условия пребывания использовались как основная характеристика применимости при оценке повторяющихся комбинаций факторов. В то же время наличие различий между условиями пребывания не интерпретировалось как доказанное модифицирование эффекта, поскольку формальные тесты на оценку взаимодействия в большинстве исследований отсутствовали.

### 2.1.7. Сочетания, изученные в нескольких исследованиях, и возможность количественного объединения

Во всей совокупности исследований было выявлено 91 сочетание «клиническое событие × фенотип резистентности × фактор риска», каждое из которых изучалось не менее чем в двух независимых исследованиях ($k \geq 2$). Из них 62 сочетания были представлены двумя исследованиями, а 29 – не менее чем тремя. Порог $k \geq 2$ использовался исключительно для выделения повторно изученных клинических вопросов при построении карты доказательств и не рассматривался как основание для метаанализа. Для каждого сочетания отдельно оценивали число исследований с количественными и скорректированными оценками, семейство меры эффекта, ус-

ловия оказания медицинской помощи, временные окна, группы сравнения и наличие нескольких оценок внутри одной публикации.

Полная карта доказательств, включающая все сочетания «клиническое событие × фенотип резистентности × фактор риска», характеристики условий оказания медицинской помощи и индивидуальные количественные оценки, представлена в дополнительном материале S5. В Таблице 4 дополнительного материала отдельно представлены 91 повторно изученное сочетание с $k \geq 2$, где k соответствует числу публикаций. Сочетания, выявленные только в одном исследовании, сохранены в полной карте доказательств.

Из 91 повторно изученного сочетания для 80 количественные оценки были доступны менее чем в трех независимых исследованиях. Еще в трех сочетаниях количественные данные были представлены не менее чем в трех исследованиях, однако один и тот же тип меры эффекта не был доступен как минимум в трех независимых исследованиях. Таким образом, 83 из 91 сочетания уже на этапе структурной оценки не имели достаточного числа сопоставимых количественных данных для обоснованного непосредственного количественного объединения. Для оставшихся восьми сочетаний имелось не менее трех количественных оценок одного семейства мер эффекта. Они были отнесены к потенциальным кандидатам для количественного синтеза и требовали дальнейшей проверки клинической и методологической сопоставимости.

К числу таких сочетаний относились: предшествующее применение фторхинолонов при ESBL-E-инфекции мочевых путей; старший возраст при ИМП, вызванной фторхинолонорезистентными микроорганизмами; недавняя госпитализация или контакт с системой здравоохранения при MRSA-пневмонии/респираторной инфекции; предшествующая антибиотикотерапия, недавняя госпитализация или контакт с системой здравоохранения и предшествующее применение цефалоспоринов при ESBL-E-инфекции кровотока; а также предшествующая антибиотикотерапия и недавняя госпитализация или контакт с системой здравоохранения при инфекции кровотока, вызванной смешанными MDRO/MDR-фенотипами.

Одним из наиболее полно представленных количественными данными сочетаний было «старший возраст × фторхинолонорезистентный фенотип × инфекция мочевых путей»: оно было представлено в пяти независимых исследованиях, в четырех из которых имелись количественные скорректированные OR, наблюдаемый диапазон точечных оценок составлял 1,32-3,65. Сопоставимое число скорректированных оценок было также доступно для сочетания «предшествующая антибиотикотерапия × смешанные MDRO/MDR × инфекция кровотока» ($k = 5$, четыре исследования со скорректированными OR). Для остальных потенциальных кандидатов число исследований со скорректированными оценками составляло преимущественно три, поэтому возможность количественного объединения зависела от сопоставимости определения факторов риска, временных окон, групп сравнения, популяций и клинических исходов.

При интерпретации Таблицы 4 число исследований (k) следует отличать от числа извлеченных оценок. Одна публикация могла сообщать несколько скорректированных оценок одного фактора для разных групп сравнения, категорий экспозиции или моделей. Такие значения представлены отдельно, но не считаются независимыми исследованиями. Значение k в скобках после диапазона меры эффекта обозначает число независимых исследований, из которых были доступны пригодные числовые точечные оценки соответствующего типа меры эффекта. Диапазоны являются описательными и не представляют объединенный эффект. OR, RR, HR и IRR между собой не объединяли.

В совокупности результаты показывают, что структура доказательств определяется не одним фактором или фенотипом изолированно, а сочетанием клинического события, фенотипа резистентности и исследуемой популяции. В связи с данным фактом наиболее информативным уровнем интерпретации является конкретная комбинация «фактор риска × фенотип × клиническое событие» с учетом условий оказания медицинской помощи, а не единый рейтинг факторов риска для всей анализируемой совокупности публикаций.

## 2.2. Формирование и анализ окончательной выборки исследований прогностических моделей

После окончательного аудита публикаций в анализ были включены 65 публикаций, посвященных исследованиям прогностических моделей. Первоначальная структура «одна публикация – одна модель» была пересмотрена, поскольку часть работ содержала несколько самостоятельных прогностических моделей, различающихся по целевому исходу, использованному алгоритму, набору предикторов либо статусу разработки и валидации. Анализ на уровне публикаций проводился для общей характеристики совокупности включенных исследований и учета независимых публикаций, тогда как структура моделей, предикторы и показатели качества анализировались на уровне самостоятельных модельных единиц. В окончательной структуре 65 публикациям соответствовали 102 модельные единицы.

В 52 публикациях была представлена одна модельная единица, в 10 – две, в двух – три. Еще одна публикация содержала 24 последовательные модели поддержки клинических решений: 12 моделей использовали информацию, доступную после окраски по Граму, и 12 – данные после идентификации возбудителя. Следовательно, число модельных единиц не рассматривалось как число независимых публикаций. Предикторы и показатели качества, относящиеся одновременно к нескольким моделям одной публикации, связывались с каждой соответствующей модельной единицей.

После уточнения аналитической роли 90 из 102 модельных единиц (88,2%) были отнесены к основной

**Таблица 4.** Сочетания «клиническое событие × фенотип резистентности × фактор риска», представленные не менее чем в двух независимых исследованиях

| Клиническое событие | Условия оказания медицинской помощи (k – число публикаций) | Фенотип резистентности | Фактор риска | Исследований, k | С количественной оценкой, k | Со скорректированной оценкой, k | Диапазон скорректированных точечных оценок |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Колонизация/носительство | Отделение неотложной помощи (1); Смешанные условия оказания помощи (1) | MRSA | Недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения | 2 | 2 | 2 | OR 3,15–3,81 (k = 2) |
| | Стационар, вне ОРИТ (1); ОРИТ (1) | MRSA | Предшествующая колонизация/инфекция резистентным микроорганизмом | 2 | 2 | 2 | OR 3,5–14,5 (k = 2) |
| | Стационар, вне ОРИТ (1); Учреждение длительного ухода (1) | MRSA | Проживание в учреждении длительного ухода | 2 | 1 | 1 | OR 3,32 (k = 1) |
| | Амбулаторные/внебольничные (1); Отделение неотложной помощи (1); Стационар, вне ОРИТ (1); Учреждение длительного ухода (1) | ESBL-E | Предшествующая антибиотикотерапия | 4 | 2 | 2 | OR 2,58–5,38 (k = 2) |
| | Амбулаторные/внебольничные (1); Учреждение длительного ухода (1) | ESBL-E | Географический/региональный фактор | 2 | 0 | 0 | – |
| | ОРИТ (1); Учреждение длительного ухода (1) | ESBL-E | Предшествующее применение цефалоспоринов | 2 | 2 | 2 | OR 1,635–25,054 (k = 2) |
| | Стационар, вне ОРИТ (2); ОРИТ (1); Учреждение длительного ухода (1) | CRE/CPE | Предшествующая антибиотикотерапия | 4 | 2 | 2 | OR 0,2–2 (k = 2) |
| | Стационар, вне ОРИТ (1); Учреждение длительного ухода (1) | CRE/CPE | Недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения | 2 | 2 | 2 | OR 2,59–5,89 (k = 2) |
| | Стационар, вне ОРИТ (1); ОРИТ (1) | CRE/CPE | Предшествующая колонизация/инфекция резистентным микроорганизмом | 2 | 2 | 2 | OR 2,5–5,1 (k = 2) |
| | Стационар, вне ОРИТ (1); Учреждение длительного ухода (1) | CRAB | Предшествующая колонизация/инфекция резистентным микроорганизмом | 2 | 1 | 1 | OR 5,8 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (2) | CRAB | Хирургическое вмешательство | 2 | 1 | 1 | OR 6,6 (k = 1) |
| | Амбулаторные/внебольничные (1); ОРИТ (1); Смешанные условия оказания помощи (1) | VRE | Предшествующая антибиотикотерапия | 3 | 2 | 2 | OR 1,7–6,1 (k = 2) |
| | Смешанные условия оказания помощи (2) | VRE | Применение ингибиторов протонной помпы | 2 | 1 | 1 | OR 1,63 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (1); ОРИТ (2) | Смешанные MDRO/MDR | Недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения | 3 | 1 | 1 | OR 2,35 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (1); ОРИТ (1) | Смешанные MDRO/MDR | Иммуносупрессия | 2 | 1 | 1 | HR 7,57 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (1); ОРИТ (1) | Смешанные MDRO/MDR | Пол | 2 | 1 | 1 | HR 4,59 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (1); ОРИТ (1) | Смешанные MDRO/MDR | Предшествующая антибиотикотерапия | 2 | 2 | 2 | OR 2,8 (k = 1); HR 1,13 (k = 1) |
| | ОРИТ (2) | Смешанные MDRO/MDR | Предшествующая колонизация/инфекция резистентным микроорганизмом | 2 | 1 | 1 | OR 9,7 (k = 1) |

*Продолжение таблицы 4*

| Клиническое событие | Условия оказания медицинской помощи (k – число публикаций) | Фенотип резистентности | Фактор риска | Исследований, k | С количественной оценкой, k | Со скорректированной оценкой, k | Диапазон скорректированных точечных оценок |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Приобретение/ новое выявление | Амбулаторные/внебольничные (1); Смешанные условия оказания помощи (1) | MRSA | Недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения | 2 | 1 | 0 | – |
| | ОРИТ (1); Смешанные условия оказания помощи (1) | MRSA | Пребывание/госпитализация в ОРИТ | 2 | 1 | 1 | OR 2,57 (k = 1) |
| | ОРИТ (1); Смешанные условия оказания помощи (1) | VRE | Предшествующая антибиотикотерапия | 2 | 2 | 2 | RR 1,36 (k = 1); HR 3,6 (k = 1) |
| Инфекция мочевых путей | Амбулаторные/внебольничные (3); Отделение неотложной помощи (1) | ESBL-E | Предшествующая антибиотикотерапия | 4 | 3 | 2 | OR 3,23–4 (k = 2) |
| | Амбулаторные/внебольничные (3); Популяционный/лабораторный надзор (1) | ESBL-E | Старший возраст | 4 | 3 | 2 | OR 2,65–3,7 (k = 2) |
| | Амбулаторные/внебольничные (1); Отделение неотложной помощи (1); Популяционный/лабораторный надзор (1) | ESBL-E | Мочевые пути как источник инфекции | 3 | 1 | 0 | – |
| | Амбулаторные/внебольничные (2); Популяционный/лабораторный надзор (1) | ESBL-E | Недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения | 3 | 2 | 1 | OR 8,95 (k = 1) |
| | Амбулаторные/внебольничные (1); Смешанные условия оказания помощи (1); Популяционный/лабораторный надзор (1) | ESBL-E | Предшествующее применение фторхинолонов | 3 | 3 | 3 | OR 1,886–4,1 (k = 3) |
| | Амбулаторные/внебольничные (1); Стационар, вне ОРИТ (1) | ESBL-E | Иммуносупрессия | 2 | 1 | 0 | – |
| | Амбулаторные/внебольничные (1); Популяционный/лабораторный надзор (1) | ESBL-E | Пол | 2 | 1 | 1 | OR 2,47 (k = 1) |
| | Амбулаторные/внебольничные (1); Смешанные условия оказания помощи (1) | ESBL-E | Сахарный диабет | 2 | 2 | 2 | OR 1,831–2,57 (k = 2) |
| | Отделение неотложной помощи (1); Стационар, вне ОРИТ (2) | Смешанные MDRO/MDR | Предшествующая антибиотикотерапия | 3 | 2 | 2 | OR 1,68–3,2 (k = 2) |
| | Отделение неотложной помощи (1); Стационар, вне ОРИТ (1) | Смешанные MDRO/MDR | Мочевые пути как источник инфекции | 2 | 2 | 2 | OR 1,89–2,59 (k = 2) |
| | Отделение неотложной помощи (1); Стационар, вне ОРИТ (1) | Смешанные MDRO/MDR | Проживание в учреждении длительного ухода | 2 | 1 | 1 | OR 2,4 (k = 1) |
| | Амбулаторные/внебольничные (2); Отделение неотложной помощи (2); Смешанные условия оказания помощи (1) | Фторхинолонорезистентные микроорганизмы | Старший возраст | 5 | 4 | 4 | OR 1,32–3,65 (k = 4) |
| | Отделение неотложной помощи (2) | Фторхинолонорезистентные микроорганизмы | Недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения | 2 | 0 | 0 | – |
| | Отделение неотложной помощи (1); Смешанные условия оказания помощи (1) | Фторхинолонорезистентные микроорганизмы | Предшествующее применение фторхинолонов | 2 | 1 | 1 | OR 7,424 (k = 1) |
| | Отделение неотложной помощи (2) | Другое/не уточнено | Предшествующая антибиотикотерапия | 2 | 1 | 1 | OR 8,77 (k = 1) |
| Пневмония/ респираторная инфекция | Амбулаторные/внебольничные (1); Стационар, вне ОРИТ (3) | MRSA | Недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения | 4 | 3 | 3 | OR 0,64–6,3 (k = 3) |

*Продолжение таблицы 4*

| Клиническое событие | Условия оказания медицинской помощи (k – число публикаций) | Фенотип резистентности | Фактор риска | Исследований, k | С количественной оценкой, k | Со скорректированной оценкой, k | Диапазон скорректированных точечных оценок |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Амбулаторные/внебольничные (1); Стационар, вне ОРИТ (3) | MRSA | Пол | 4 | 2 | 2 | OR 1,998–4,3 (k = 2) |
| | Амбулаторные/внебольничные (1); Стационар, вне ОРИТ (2) | MRSA | Предшествующая антибиотикотерапия | 3 | 2 | 2 | OR 2,04–5,7 (k = 2) |
| | Стационар, вне ОРИТ (2) | MRSA | Старший возраст | 2 | 1 | 1 | OR 1,02 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (2) | MRSA | Хроническая обструктивная болезнь легких | 2 | 1 | 1 | OR 3,76 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (2) | CRE/CPE | Недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения | 2 | 0 | 0 | – |
| | Стационар, вне ОРИТ (1); ОРИТ (1) | CRE/CPE | Постоянный катетер/инвазивное устройство | 2 | 1 | 0 | – |
| | Стационар, вне ОРИТ (2) | CRE/CPE | Предшествующая антибиотикотерапия | 2 | 1 | 1 | OR 6,36 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (1); ОРИТ (1) | CRE/CPE | Предшествующее применение карбапенемов | 2 | 1 | 0 | – |
| | Стационар, вне ОРИТ (2) | Смешанные MDRO/MDR | Недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения | 2 | 2 | 2 | OR 2,951–28 (k = 2) |
| | ОРИТ (2) | Смешанные MDRO/MDR | Пребывание/госпитализация в ОРИТ | 2 | 2 | 2 | OR 1,66–1,98 (k = 2) |
| | Стационар, вне ОРИТ (2) | Смешанные MDRO/MDR | Предшествующая антибиотикотерапия | 2 | 1 | 1 | OR 3,43–4,52 (k = 1) |
| | Амбулаторные/внебольничные (1); Стационар, вне ОРИТ (1) | Резистентный S. pneumoniae | Предшествующая антибиотикотерапия | 2 | 0 | 0 | – |
| Инфекция кровотока | Стационар, вне ОРИТ (1); ОРИТ (1) | MRSA | Недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения | 2 | 0 | 0 | – |
| | Стационар, вне ОРИТ (1); ОРИТ (1) | MRSA | Центральный венозный катетер | 2 | 1 | 1 | OR 80,7 (k = 1) |
| | Отделение неотложной помощи (2); Стационар, вне ОРИТ (3); ОРИТ (2) | ESBL-E | Предшествующая антибиотикотерапия | 7 | 3 | 3 | OR 1,95–12,076 (k = 3) |
| | Амбулаторные/внебольничные (2); Стационар, вне ОРИТ (2) | ESBL-E | Недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения | 4 | 3 | 3 | OR 1,83–5,98 (k = 3) |
| | Амбулаторные/внебольничные (1); Стационар, вне ОРИТ (2); ОРИТ (1) | ESBL-E | Предшествующее применение цефалоспоринов | 4 | 3 | 3 | OR 2,767–6,9 (k = 3) |
| | Амбулаторные/внебольничные (1); Отделение неотложной помощи (1); Стационар, вне ОРИТ (1) | ESBL-E | Иммуносупрессия | 3 | 2 | 2 | OR 3,67–10,47 (k = 2) |
| | Амбулаторные/внебольничные (2); Стационар, вне ОРИТ (1) | ESBL-E | Мочевые пути как источник инфекции | 3 | 2 | 2 | OR 1,897–139,1 (k = 2) |
| | Амбулаторные/внебольничные (1); Стационар, вне ОРИТ (2) | ESBL-E | Предшествующее применение фторхинолонов | 3 | 1 | 1 | OR 3,16–15,53 (k = 1) |
| | Отделение неотложной помощи (1); Стационар, вне ОРИТ (1) | ESBL-E | Мочевой катетер | 2 | 0 | 0 | – |
| | Отделение неотложной помощи (1); Стационар, вне ОРИТ (1) | ESBL-E | Условия приобретения инфекции | 2 | 0 | 0 | – |
| | Амбулаторные/внебольничные (1); Стационар, вне ОРИТ (1) | ESBL-E | Хирургическое вмешательство | 2 | 0 | 0 | – |

*Продолжение таблицы 4*

| Клиническое событие | Условия оказания медицинской помощи (k – число публикаций) | Фенотип резистентности | Фактор риска | Исследований, k | С количественной оценкой, k | Со скорректированной оценкой, k | Диапазон скорректированных точечных оценок |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Стационар, вне ОРИТ (2) | CRE/CPE | Предшествующая антибиотикотерапия | 2 | 2 | 2 | OR 3,07 (k = 1); IRR 3,92 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (2) | CRE/CPE | Предшествующая колонизация/инфекция резистентным микроорганизмом | 2 | 2 | 2 | OR 3,37 (k = 1); IRR 7,32–9,71 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (2) | CRE/CPE | Хирургическое вмешательство | 2 | 2 | 2 | OR 1,87 (k = 1); IRR 5,66 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (2); ОРИТ (1) | CRAB | Иммуносупрессия | 3 | 1 | 1 | OR 3,6 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (3) | CRAB | Предшествующее применение карбапенемов | 3 | 0 | 0 | – |
| | Стационар, вне ОРИТ (1); ОРИТ (1) | CRAB | Искусственная вентиляция легких | 2 | 1 | 0 | – |
| | Стационар, вне ОРИТ (1); ОРИТ (1) | CRAB | Пребывание/госпитализация в ОРИТ | 2 | 1 | 1 | OR 2,5 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (2) | VRE | Иммуносупрессия | 2 | 1 | 1 | OR 16,9–18 (k = 1) |
| | Отделение неотложной помощи (1); Стационар, вне ОРИТ (3); Смешанные условия оказания помощи (1) | Смешанные MDRO/MDR | Предшествующая антибиотикотерапия | 5 | 4 | 4 | OR 2,6–3,06 (k = 4) |
| | Стационар, вне ОРИТ (2); ОРИТ (1) | Смешанные MDRO/MDR | Недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения | 3 | 3 | 3 | OR 3,1–9,81 (k = 3) |
| | Стационар, вне ОРИТ (1); Смешанные условия оказания помощи (1) | Смешанные MDRO/MDR | Иммуносупрессия | 2 | 0 | 0 | – |
| | Стационар, вне ОРИТ (1); ОРИТ (1) | Смешанные MDRO/MDR | Пребывание/госпитализация в ОРИТ | 2 | 1 | 1 | OR 2,9 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (2) | Смешанные MDRO/MDR | Старший возраст | 2 | 1 | 1 | OR 3,35 (k = 1) |
| | ОРИТ (2) | Смешанные MDRO/MDR | Условия приобретения инфекции | 2 | 1 | 1 | OR 4,6 (k = 1) |
| Инфекция, локализация не уточнена | Амбулаторные/внебольничные (1); Стационар, вне ОРИТ (2) | MRSA | Недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения | 3 | 1 | 1 | OR 1,95 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (2) | MRSA | Предшествующее применение фторхинолонов | 2 | 1 | 1 | OR 8,01 (k = 1) |
| | Амбулаторные/внебольничные (2) | MRSA | Старший возраст | 2 | 1 | 1 | OR 2,39 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (2) | MRSA | Хирургическое вмешательство | 2 | 1 | 1 | OR 2,24 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (2); ОРИТ (1) | CRE/CPE | Искусственная вентиляция легких | 3 | 2 | 2 | OR 2,4–3,7 (k = 2) |
| | Стационар, вне ОРИТ (2); ОРИТ (1) | CRE/CPE | Предшествующее применение карбапенемов | 3 | 1 | 1 | OR 10 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (1); ОРИТ (1) | CRE/CPE | Постоянный катетер/инвазивное устройство | 2 | 1 | 1 | OR 6,1–11,4 (k = 1) |
| | Популяционный/лабораторный надзор (2) | CRAB | Мужской пол | 2 | 0 | 0 | – |
| | Амбулаторные/внебольничные (1); Стационар, вне ОРИТ (5); ОРИТ (1) | Смешанные MDRO/MDR | Предшествующая антибиотикотерапия | 7 | 3 | 3 | OR 1,04–4,11 (k = 2); HR 2,39 (k = 1) |

*Окончание таблицы 4*

| Клиническое событие | Условия оказания медицинской помощи (k – число публикаций) | Фенотип резистентности | Фактор риска | Исследований, k | С количественной оценкой, k | Со скорректированной оценкой, k | Диапазон скорректированных точечных оценок |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Стационар, вне ОРИТ (1); ОРИТ (1) | Смешанные MDRO/MDR | Географический/региональный фактор | 2 | 1 | 1 | OR 1,79 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (1); ОРИТ (1) | Смешанные MDRO/MDR | Искусственная вентиляция легких | 2 | 2 | 1 | OR 3,93 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (2) | Смешанные MDRO/MDR | Недавняя госпитализация/контакт с системой здравоохранения | 2 | 1 | 1 | HR 4,43 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (2) | Смешанные MDRO/MDR | Пребывание/госпитализация в ОРИТ | 2 | 1 | 1 | OR 4,78 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (2) | Смешанные MDRO/MDR | Предшествующая колонизация/инфекция резистентным микроорганизмом | 2 | 2 | 2 | OR 2,5 (k = 1); HR 2,45 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (2) | Смешанные MDRO/MDR | Хирургическое вмешательство | 2 | 2 | 1 | OR 1,07 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (3) | Другое/не уточнено | Предшествующая антибиотикотерапия | 3 | 1 | 1 | OR 6,18 (k = 1) |
| | Стационар, вне ОРИТ (1); ОРИТ (1) | MDRO | Предшествующая антибиотикотерапия | 2 | 1 | 1 | OR 3,2 (k = 1) |

k – число независимых публикаций. OR – отношение шансов; RR – относительный риск; HR – отношение рисков в момент времени; IRR – отношение интенсивностей. В столбце диапазонов k в скобках означает число независимых исследований с пригодными числовыми точечными оценками соответствующего типа меры эффекта; оно может быть меньше числа исследований со скорректированной оценкой, если числовая точечная оценка или ее полный контекст не были пригодны для диапазона. Разные типы мер эффекта не объединялись.

группе моделей, прогнозирующих наличие AMP-фенотипа. Восемь модельных единиц (7,8%) прогнозировали вторичные клинические исходы у пациентов с уже установленной резистентной инфекцией или колонизацией, три (2,9%) представляли контекстные или агрегированные модели, не предназначенные для индивидуальной стратификации риска, и одна (1,0%) относилась к небактериальному возбудителю и не включалась в основной синтез данных. В основной текст настоящего исследования вынесены сводные характеристики совокупности включенных публикаций и предикторов. Полная карта доказательств прогностических моделей представлена в дополнительном материале S6.

### 2.2.1. Типы и структура прогностических моделей, разработка и валидация

На уровне отдельных модельных единиц наиболее многочисленной группой были регрессионные прогностические модели – 31 из 90 (34,4%). Еще 24 модельные единицы (26,7%) относились к одной последовательной системе поддержки клинических решений, поэтому их численное преобладание отражало наличие нескольких моделей в одной публикации, а не частоту применения такого подхода в независимых публикациях. Регрессионные клинические шкалы и модели машинного обучения были представлены по 11 модельных единиц (по 12,2%), валидация ранее разработанных моделей или шкал – восемью (8,9%), деревья классификации и регрессии (classification and regression trees, CART) – четырьмя (4,4%). Одна модельная единица была построена с использованием регрессии конкурирующих рисков Fine-Gray. Сопоставление числа модельных единиц и публикаций для основных методических подходов показано на Рисунке 4.

В публикациях, использовавших машинное обучение, встречались XGBoost, случайный лес (Random Forest), метод опорных векторов (SVM), искусственные нейронные сети (ANN), градиентный бустинг и стекинговые ансамбли. При сравнении нескольких алгоритмов самостоятельной модельной единицей считалась итоговая модель, выбранная авторами. Модели сравнения отдельно не учитывались, если они не представляли самостоятельный конечный результат. Если одна публикация одновременно валидировала ранее предложенную шкалу и представляла разработку нового решения, такие результаты рассматривались как отдельные модельные единицы. Номограмма и клиническая балльная шкала трактовались как форма представления модели, а не как самостоятельный статистический алгоритм: при анализе отдельно учитывали семейство модели, конкретный алгоритм и способ представления.

Внешняя или временная валидация была зарегистрирована для девяти из 90 модельных единиц (10,0%). При этом восемь модельных единиц по своей роли представляли самостоятельную валидацию ранее разработанной модели или шкалы. Эти показатели не являются эквивалентными: первый характеризует наличие внеш-

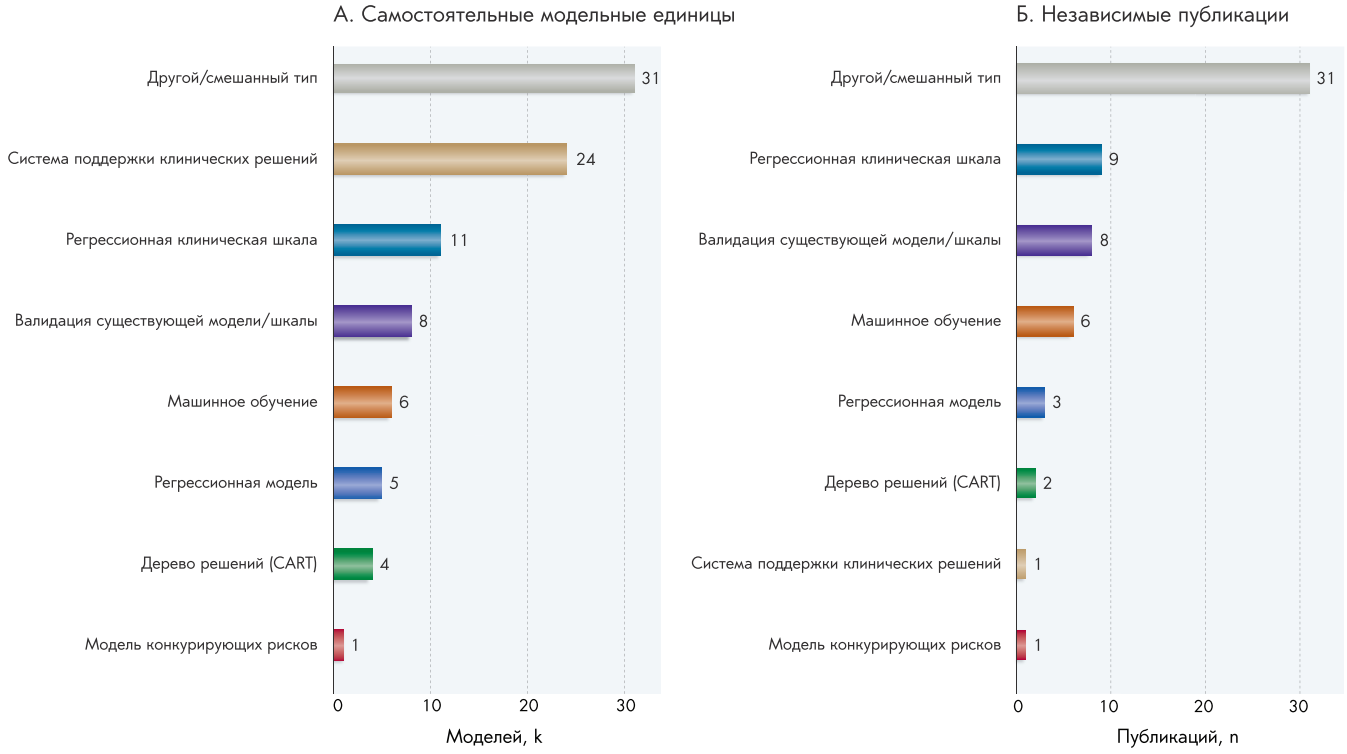



**Рисунок 4.** Распределение основных методических подходов среди моделей, прогнозирующих наличие AMP-фенотипа

ней или временной проверки конкретной модели, второй – тип результата, представленного в публикации.

### 2.2.2. Структура целевых исходов и фенотипов резистентности

Среди 90 модельных единиц наиболее часто прогнозировалось наличие резистентного возбудителя при клинической инфекции – 61 модельная единица (67,8%). Колонизация или носительство являлись целевым исходом 11 модельных единиц (12,2%), сочетание инфекции и/или колонизации – шести (6,7%), еще для 12 (13,3%) клинический тип события не удалось унифицировать по доступному описанию. Таким образом, среди исследований прогностических моделей были представлены как диагностико-терапевтические задачи при предполагаемой инфекции, так и задачи скрининга носительства или раннего выявления резистентного микроорганизма.

Наиболее крупной по фенотипу оставалась группа других или неунифицированных вариантов резистентности – 40 из 90 модельных единиц (44,4%). В нее входили не только недостаточно уточненные фенотипы, но и антибиотик-специфические модели чувствительности/резистентности, включая последовательные решения для поддержки выбора эмпирической терапии. Смешанные MDRO были целевым фенотипом 12 модельных единиц (13,3%), CRE/CPE и ESBL-E – по девять (по 10,0%), MRSA – семи (7,8%), CRAB – трех (3,3%), грамотрицательные бактерии с множественной (MDR) или экстремальной (XDR) лекарственной устойчивостью – двух (2,2%). Остальные фенотипы, включая VRE, *Klebsiella pneumoniae*, продуцирующую карбапенемазу KPC, карбапенеморезистентные или карбапенемазопродуцирующие микроорганизмы и отдельные антибиотик-специфические варианты резистентности, были представлены единичными модельными единицами. Сводное представление структуры 90 модельных единиц приведено в Таблице 5.

### 2.2.3. Состав предикторов прогностических моделей

Повторная классификация и гармонизация предикторов проводилась после окончательного разделения публикаций на самостоятельные модельные единицы. Исходный набор данных включал 313 строк предикторов. Целевая повторная проверка позволила добавить девять ранее отсутствовавших или некорректно привязанных модель-специфических записей. Итоговый набор данных содержал 322 строки, из которых 300 были признаны пригодными для синтеза на уровне конкретных моделей. Дублирующие, контекстные или не являвшиеся финальными предикторами строки сохранялись для аудита, но не включались в модельные подсчеты. В основном массиве данные о предикторах были доступны для 51 из 90 модельных единиц (56,7%) и включали 275 уникальных записей.

После введения единой гармонизированной классификации каждый пригодный предиктор был отнесен к одному клиническому домену (группе). При подсчете

**Таблица 5.** Основные характеристики модельных единиц (n = 90)

| Раздел | Характеристика | Модельных единиц, k (%) |
|---|---|---|
| Целевое клиническое событие | Инфекция | 61 (67,8%) |
| Целевое клиническое событие | Колонизация / носительство | 11 (12,2%) |
| Целевое клиническое событие | Инфекция и/или колонизация | 6 (6,7%) |
| Целевое клиническое событие | Тип события не унифицирован | 12 (13,3%) |
| Методический подход / статус | Регрессионная прогностическая модель | 31 (34,4%) |
| Методический подход / статус | Система поддержки клинических решений | 24 (26,7%) |
| Методический подход / статус | Регрессионная клиническая шкала | 11 (12,2%) |
| Методический подход / статус | Машинное обучение | 11 (12,2%) |
| Методический подход / статус | Валидация существующей модели / шкалы | 8 (8,9%) |
| Методический подход / статус | Дерево решений (CART) | 4 (4,4%) |
| Методический подход / статус | Модель конкурирующих рисков Fine-Gray | 1 (1,1%) |

Проценты рассчитаны от 90 модельных единиц. Категории клинического события взаимоисключающие. В блоке методических подходов каждая самостоятельная модельная единица отнесена к одной основной категории для сводного описания. Двадцать четыре модельные единицы системы поддержки клинических решений происходят из одной публикации и поэтому не отражают число независимых публикаций.

**Таблица 6.** Основные домены предикторов в моделях

| Домен предикторов | Моделей, k | % от 90 моделей | Характерные примеры |
|---|---|---|---|
| Предшествующая антибактериальная терапия | 31 | 34,4% | Антибактериальная терапия в анамнезе; карбапенемы; β-лактамы; фторхинолоны; антибиотики широкого спектра |
| Контакт с системой здравоохранения / госпитализация | 30 | 33,3% | Недавняя или длительная госпитализация; перевод из другого учреждения; предшествующее пребывание в ОРИТ |
| Коморбидность / иммуносупрессия | 29 | 32,2% | Онкологические заболевания; цирроз; сахарный диабет; диализ; иммуносупрессия; нейтропения |
| Инвазивные устройства / процедуры / хирургия | 28 | 31,1% | Центральный венозный и мочевой катетеры; ИВЛ; трахеостомия; хирургические и иные инвазивные процедуры |
| Предшествующий микробиологический анамнез / резистентность | 16 | 17,8% | Предшествующая колонизация или инфекция MRSA, ESBL-E, CRE/CPE, карбапенеморезистентными микроорганизмами и другими резистентными возбудителями |
| Демографические характеристики | 14 | 15,6% | Возраст; пол; другие демографические характеристики, использованные авторами |
| ОРИТ / тяжесть состояния / лабораторные показатели | 14 | 15,6% | APACHE II, SOFA/CLIF-SOFA; С-реактивный белок; прокальцитонин; гемоглобин; лейкоциты; вазопрессоры |
| Функциональный статус / длительный уход | 10 | 11,1% | Проживание в учреждении длительного ухода; зависимость в повседневной активности; постельный режим; зондовое питание |
| Характеристики инфекции / инфекционный анамнез | 10 | 11,1% | Тип и локализация инфекции; недавняя инфекция; озноб; число бактериальных инфекций |
| Прочие / комплексные признаки | 5 | 5,6% | Составные клинические шкалы как предиктор; неделимые комплексные признаки; отдельные неантибактериальные лекарственные экспозиции |
| География / условия оказания помощи | 3 | 3,3% | Поездка или получение медицинской помощи за рубежом; госпитализация в регионе с высокой распространенностью ESBL |

APACHE II – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment; CLIF-SOFA – Chronic Liver Failure–Sequential Organ Failure Assessment.
Число моделей (k) рассчитывается по уникальным сочетаниям «модельная единица – гармонизированный домен»: одна модельная единица учитывается в каждом домене не более одного раза. При этом одна модель могла включать признаки нескольких доменов, поэтому суммы k и процентов превышают 90 и 100%. Каждая из 300 пригодных строк предикторов отнесена к одному гармонизированному домену; составные признаки не раскладывались искусственно на несколько доменов. Примеры приведены для интерпретации домена и не являются исчерпывающим перечнем всех предикторов.

одна модельная единица учитывалась в конкретном домене не более одного раза. Информация об основных доменах предикторов в моделях представлена в Таблице 6.

### 2.2.4. Показатели качества, полнота описания и возможность независимого воспроизведения расчета моделей

Исходный набор данных показателей качества включал 300 записей. После повторной верификации их принадлежности к отдельным модельным единицам 289 записей были признаны пригодными для синтеза на уровне моделей. Три записи были исключены из основного анализа после установления их принадлежности к другой публикации, не входившей в окончательную совокупность публикаций из 65 исследований, остальные исключенные записи представляли собой дублирующие либо недостаточно специфичные публикационные сводки. Для 87 из 90 модельных единиц были доступны показатели качества, которые были представлены 276 уникальными записями.

Количественное объединение показателей AUC не проводилось вследствие выраженной клинической и методологической неоднородности исследований, включая различия в целевых фенотипах резистентности, характеристиках исследуемых популяций, алгоритмах построения моделей и подходах к их валидации. В связи с этим характеристики прогностических моделей оценивались описательно, раздельно рассматривая показатели дискриминирующей способности, калибровки, пороговые характеристики, результаты анализа кривых решений (DCA), а также наличие внешней или временной валидации.

Полнота представления отдельных компонентов существенно различалась. Показатели качества были доступны для 87 из 90 модельных единиц (96,7%), данные о предикторах – для 51 (56,7%), формула, балльная шкала либо однозначно описанная структура расчета – для 44 (48,9%), числовая оценка калибровки – для 31 (34,4%). Расчет мог быть независимо воспроизведен или почти воспроизведен по опубликованным данным для 23 модельных единиц (25,6%), тогда как внешняя или временная валидация была представлена только для девяти (10,0%).

Дополнительно для 69 модельных единиц, отобранных для углубленной проверки, оценивалась полнота опубликованного описания с точки зрения возможности независимо воспроизвести расчет индивидуального прогноза по статье и доступным дополнительным материалам. Данная характеристика не являлась оценкой прогностической точности, клинической полезности или внешней валидности. Модель считалась воспроизводимой, если были доступны все основные компоненты, необходимые для расчета: окончательный набор и кодирование предикторов, коэффициенты или баллы либо однозначная структура алгоритма, а при необходимости – свободный член, пороговые значения и другие параметры. Категория «почти воспроизводимая» использовалась, когда основная расчетная структура была доступна, но отсутствовал ограниченный технический компонент, «ограниченно воспроизводимая» – когда можно было восстановить лишь часть расчета, «невоспроизводимая по открытым данным» – при отсутствии ключевых параметров модели.

Из 69 углубленно проверенных модельных единиц 15 (21,7%) были классифицированы как воспроизводимые по опубликованным данным, восемь (11,6%) – как почти воспроизводимые, 12 (17,4%) – как ограниченно воспроизводимые и 34 (49,3%) – как невоспроизводимые по доступным открытым источникам. Для 24 однородных моделей одной системы поддержки клинических решений результаты представлены двумя групповыми строками по 12 моделей, поскольку ограничения опубликованного описания у них совпадали.

Наиболее полное описание чаще встречалось у клинических балльных шкал и регрессионных моделей, для которых были опубликованы коэффициенты, баллы, пороги или однозначные правила расчета. К таким решениям относились полностью описанные логистические модели и шкалы, автоматизированная модель autoRAS-MDRO, а также модель конкурирующих рисков Fine-Gray для CRE-инфекции после трансплантации печени. Для части номограмм были доступны основные предикторы и показатели качества, но отсутствовало точное числовое преобразование коэффициентов в графические баллы. Для моделей машинного обучения основными ограничениями были отсутствие полного окончательного набора признаков, гиперпараметров, весов или другой технической спецификации, необходимой для независимой реализации.

В совокупности двухуровневая структура «публикация – модельная единица» позволила разделить независимые публикации и отдельные прогностические модели, исключить смешение моделей с различными целевыми исходами и корректно связать предикторы и показатели качества с конкретными модельными единицами.

Интерактивный просмотр модельных единиц, их предикторов, показателей дискриминации, калибровки, валидации и воспроизводимости доступен в дополнительном материале S10.

## 2.3. Сопоставление факторов риска и предикторов прогностических моделей

После раздельного анализа исследований факторов риска и исследований прогностических моделей было выполнено сопоставление факторов и финальных предикторов на уровне гармонизированных клинических доменов. Сопоставление проводилось не на уровне отдельных переменных, поскольку сходные по смыслу характеристики могли различаться по определению, временному окну, способу кодирования и клиническому контексту. При дополнительной гармонизации предшествующее пребывание в ОРИТ рассматривалось как контакт с системой здравоохранения,

ИВЛ относилась к инвазивным устройствам и процедурам, а текущие показатели тяжести и лабораторные характеристики выделялись в отдельный домен. В исследованиях факторов риска каждая публикация учитывалась в пределах домена однократно независимо от числа изучавшихся факторов, а в исследованиях прогностических моделей каждая модельная единица учитывалась однократно при наличии как минимум одного финального предиктора соответствующего домена. Количественные оценки ассоциаций не сопоставлялись с коэффициентами, баллами или показателями важности предикторов. Информация о клинических доменах факторов риска и предикторов прогностических моделей представлена в Таблице 7, а также их сопоставлении – на Рисунке 5.

**Таблица 7.** Сопоставление основных клинических факторов риска и предикторов прогностических моделей

| Клинический домен | Исследования факторов риска, n (% от 317) | Модельные единицы из исследований прогностических моделей, k (% от 90) |
|---|---|---|
| Предшествующая антибактериальная терапия | 172 (54,3%) | 31 (34,4%) |
| Контакт с системой здравоохранения/госпитализация | 102 (32,2%) | 30 (33,3%) |
| Коморбидность/иммуносупрессия | 99 (31,2%) | 29 (32,2%) |
| Инвазивные устройства/процедуры/хирургия | 86 (27,1%) | 28 (31,1%) |
| Предшествующий микробиологический анамнез/резистентность | 55 (17,4%) | 16 (17,8%) |
| ОРИТ/тяжесть состояния/лабораторные показатели | 27 (8,5%) | 14 (15,6%) |
| Демографические характеристики | 75 (23,7%) | 14 (15,6%) |
| Функциональный статус/длительный уход | 31 (9,8%) | 10 (11,1%) |
| Характеристики инфекции/инфекционный анамнез | 59 (18,6%) | 10 (11,1%) |
| География/условия оказания медицинской помощи | 36 (11,4%) | 3 (3,3%) |

Для исследований факторов риска n означает число уникальных публикаций, в которых был представлен как минимум один фактор соответствующего гармонизированного клинического домена; каждая публикация учитывалась в пределах домена однократно независимо от числа изученных факторов. Для исследований прогностических моделей k означает число модельных единиц основного синтеза, содержащих как минимум один финальный предиктор соответствующего домена. Проценты рассчитаны от разных знаменателей, они не предназначены для прямого статистического сравнения и не характеризуют силу ассоциаций или прогностическую значимость отдельных доменов.

Наряду с повторяющимися клиническими доменами обе группы исследований характеризовались выраженной фрагментацией на уровне отдельных фенотипов и конкретных факторов риска. В исследованиях факторов риска MDR-грамотрицательные бактерии были представлены в 9 исследованиях, резистентный *H. pylori* – в 4, лекарственно-устойчивый *S. pneumoniae* – в 3, а ряд отдельных фенотипов Enterobacterales, *E. coli* и *P. aeruginosa* – в 2 исследованиях. Многие другие узко определенные варианты резистентности встречались только в единичных публикациях. В исследованиях прогностических моделей CRAB был представлен тремя модельными единицами, MDR/XDR грамотрицательные бактерии – двумя, тогда как VRE, KPC-продуцирующая *K. pneumoniae* и другие карбапенеморезистентные, карбапенемазопродуцирующие или антибиотик-специфические фенотипы были представлены единичными модельными единицами. На уровне конкретных факторов также сохранялось значительное число единично или редко представленных сочетаний «фактор × фенотип × клиническое событие», часто связанных со специфическими популяциями, условиями оказания помощи или локальными клиническими характеристиками. Малоизученные сочетания сохранялись в полной карте доказательств, однако не рассматривались как закономерности, подтвержденные в нескольких исследованиях. Таким образом, в обоих направлениях анализа повторялся ограниченный набор клинических доменов, тогда как отдельные факторы и фенотипы часто были представлены небольшим числом исследований.

Совпадение основных доменов характеризует устойчивость их присутствия в двух типах исследований, однако не означает эквивалентности величины эффекта, независимой причинной значимости фактора или его прогностического вклада. В свою очередь, редкая представленность отдельных факторов и фенотипов отражает прежде всего ограниченное число соответствующих исследований и не должна интерпретироваться как свидетельство отсутствия их потенциальной клинической значимости.

## 2.4. Риск систематической ошибки включенных исследований

Среди 317 публикаций исследования факторов риска по адаптированной методологии QUIPS низкий общий риск систематической ошибки был установлен для 3 (0,9%) исследований, умеренный – для 291 (91,8%), высокий – для 23 (7,3%). Наиболее часто ограничения, препятствовавшие классификации исследования как имеющего низкий риск, относились к учету смешивающих факторов и статистическому анализу/представлению результатов. Индивидуальные оценки по всем параметрам QUIPS для 317 исследований представлены в дополнительном материале S7.

Для 90 модельных единиц оценка PROBAST+AI проводилась раздельно для процесса разработки модели и оценки ее предиктивной эффективности. Низкая обеспокоенность качеством разработки была установлена для

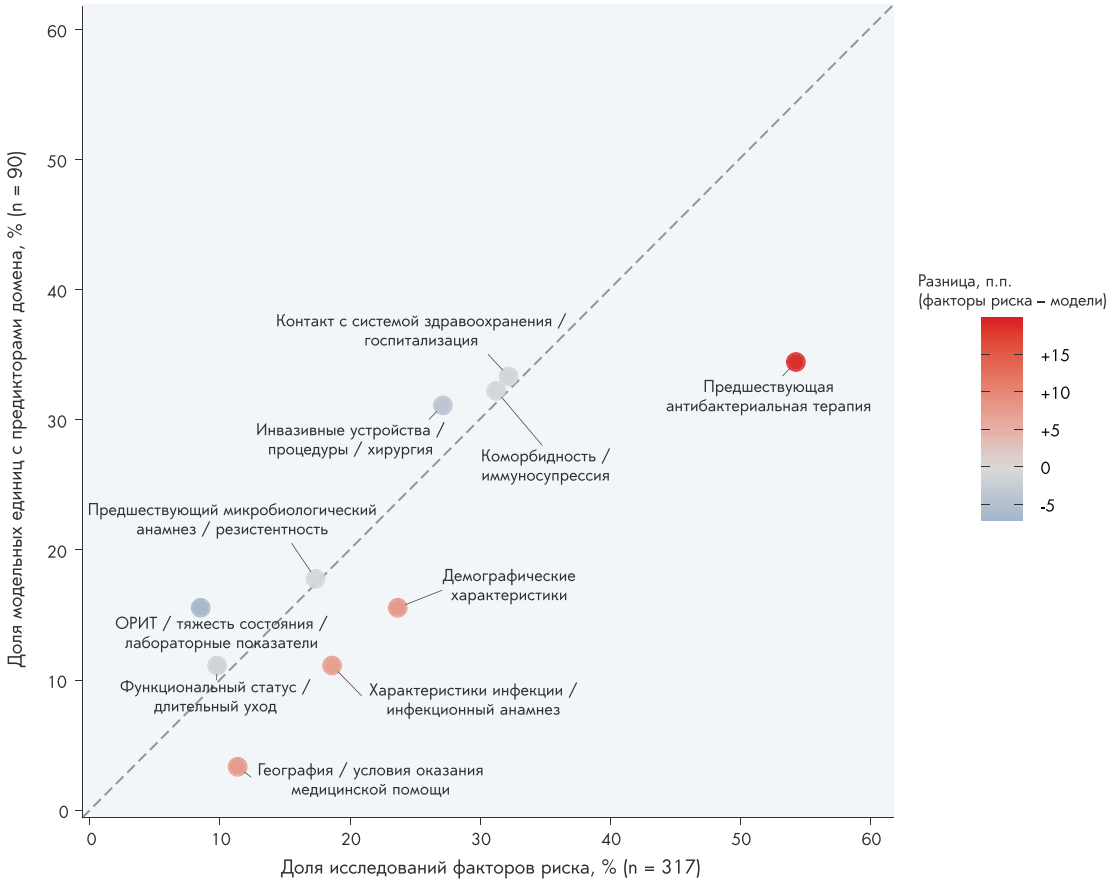



**Рисунок 5.** Сопоставление представленности клинических доменов в исследованиях факторов риска и прогностических моделях

По оси X представлена доля исследований факторов риска, в которых изучались факторы соответствующего клинического домена (n = 317); по оси Y – доля модельных единиц, в которых предикторы данного домена входили в состав прогностической модели (n = 90). Пунктирная диагональ соответствует равной относительной представленности домена в двух направлениях анализа. Цвет точки отражает разницу между долями в процентных пунктах (исследования факторов риска минус модельные единицы).

54 (60,0%) модельных единиц, высокая – для 28 (31,1%), для 8 (8,9%) оценка разработки не применялась. При оценке предиктивной эффективности низкий риск систематической ошибки установлен для 58 (64,4%) модельных единиц, высокий – для 32 (35,6%). Индивидуальные оценки качества разработки, риска систематической ошибки и применимости для 90 модельных единиц представлены в дополнительном материале S8. После окончательной проверки двумя экспертами неясных итоговых решений не осталось. Полный реестр независимых оценок двух исследователей, расхождений и окончательных согласованных решений QUIPS и PROBAST+AI представлен в дополнительном материале S9.

## 2.5. Интерактивная карта доказательной базы

С учетом многоуровневой структуры полученных данных было подготовлено интерактивное представление результатов систематического обзора. Карта объединяет данные 317 исследований факторов риска и 90 модельных единиц основного набора прогностических моделей с соответствующими характеристиками клинических событий, фенотипов резистентности, условий оказания медицинской помощи, факторов риска, предикторов и показателей методологического качества. Для исследований факторов риска предусмотрено представление как числа исследований для соответствующих сочетаний, так и доступных индивидуальных количественных оценок. Для прогностических моделей – структуры моделей, состава предикторов, показателей дискриминирующей способности, калибровки, валидации и воспроизводимости.

Интерактивная структура позволяет рассматривать результаты на различных уровнях детализации без смешения исследований факторов риска и прогностических моделей и без статистического объединения клинически или методологически несопоставимых оценок. Дополнительно представлены сопоставление гармонизированных клинических доменов в двух направлениях анализа и результаты оценки методологического качества по QUIPS и PROBAST+AI. Интерактивная карта доказательств доступна в дополнительном материале S10.

## Обсуждение

Одной из основных задач настоящего систематического обзора было формирование структурированного перечня характеристик пациента и клинического контекста, изучавшихся в качестве факторов, ассоциированных с наличием резистентного бактериального возбудителя. Несмотря на значительное разнообразие исходных формулировок, исследования концентрировались вокруг относительно ограниченного набора повторяющихся групп факторов (доменов): предшествующей антибактериальной терапии, госпитализации и других контактов с системой здравоохранения, коморбидности и иммуносупрессии, инвазивных устройств и вмешательств, тяжести состояния и пребывания в ОРИТ, предшествующей колонизации или инфекции резистентным микроорганизмом, а также демографических характеристик. Сходные домены использовались и в прогностических моделях. Вместе с тем за пределами этого относительно устойчивого перечня сохранялся широкий спектр редко изученных фенотип- и контекст-специфических признаков. В связи с этим сформированную карту факторов следует рассматривать не как готовую универсальную шкалу риска и не как ранжирование признаков по их значимости, а как перечень потенциальных переменных для последующей стратификации пациентов.

Вторым принципиальным результатом настоящего исследования стала выраженная вариабельность количественных оценок одного и того же или близкого по смыслу фактора. Несмотря на стандартизацию формулировок, величина, а в отдельных случаях и направление ассоциации зависели от фенотипа резистентности, типа клинического события, исследуемой популяции, условий оказания медицинской помощи, временного окна экспозиции и группы сравнения. Так, для предшествующей антибиотикотерапии при инфекции кровотока, вызванной ESBL-E, скорректированные OR в трех исследованиях с доступными числовыми оценками находились в диапазоне 1,95-12,08. При MRSA-пневмонии/респираторной инфекции для недавней госпитализации или иного контакта с системой здравоохранения скорректированные OR в трех исследованиях составляли 0,64-6,30. Для одного из наиболее полно представленных количественными данными сочетаний – старший возраст при фторхинолонорезистентной ИМП – скорректированные OR в четырех исследованиях находились в диапазоне 1,32-3,65. Следовательно, повторяемость фактора в литературных источниках не означает существования единственного универсального коэффициента, характеризующего величину его связи с резистентным фенотипом.

Оценка риска систематической ошибки также требует осторожности при интерпретации выявленных ассоциаций. Среди исследований факторов риска преобладал умеренный риск по QUIPS, тогда как высокий риск был установлен в 7,3% исследований. Такое распределение следует рассматривать с учетом использованной модификации методологии QUIPS: низкий общий риск требовал низкого риска по всем оцениваемым параметрам, поэтому наличие отдельных методологических ограничений или недостаточная полнота их описания препятствовали классификации исследования как имеющего низкий риск. Таким образом, категория умеренного риска не эквивалентна наличию выраженного методологического дефекта, но указывает на невозможность уверенно исключить систематическое смещение по всем оцениваемым аспектам. Для прогностических моделей оценка по методологии PROBAST+AI также выявила существенную долю моделей с высокой степенью обеспокоенности качеством разработки или высоким риском систематической ошибки при оценке предиктивной эффективности, что дополнительно ограничивает непосредственный перенос опубликованных моделей в другие клинические популяции.

Данный факт имеет принципиальное значение для предполагаемого практического использования факторов риска. Если их основная функция состоит в стратификации конкретного пациента до получения окончательных результатов микробиологического исследования и последующем выборе эмпирической АМТ, клинически значимой является не столько усредненная ассоциация для совокупности исследований, сколько вероятность наличия определенного резистентного фенотипа у пациента в конкретной популяции. Предшествующая антибактериальная терапия, недавняя госпитализация или наличие инвазивного устройства могут иметь различное количественное значение в зависимости от структуры пациентов, локальной этиологии, распространенности механизмов резистентности, практики применения антимикробных препаратов (АМП) и организации медицинской помощи. Кроме того, данные характеристики изменяются во времени вместе со структурой и распространенностью АМР. Таким образом, литературные данные позволяют прежде всего определить, какие признаки потенциально следует учитывать, тогда как величина их вклада при практической стратификации должна оцениваться или, по меньшей мере, проверяться на локальных данных.

С этой позиции выраженную неоднородность опубликованных количественных оценок следует рассматривать не только как статистическое препятствие для их объединения, но и как самостоятельный содержательный результат обзора. Обобщенная оценка, полученная в метаанализе, может быть полезна для определения общего направления и диапазона ассоциации в достаточно однородной совокупности исследований. Однако непосредственное использование объединенного эффекта в качестве количественного веса при оценке риска у пациента конкретной медицинской организации имеет ограниченную применимость. Чем сильнее различаются исходные популяции, этиологическая структура инфекций и распространенность АМР, тем менее очевидна клиническая интерпретация единой объединенной оценки для локального выбора эмпирической АМТ. Поэтому систематический обзор и локальный анализ решают взаимодополняющие задачи: первый формирует обоснованный перечень факторов-кандидатов,

второй позволяет определить их актуальное количественное значение в конкретной популяции.

Практическим примером попытки категориальной стратификации риска при выборе эмпирической АМТ являются российские практические рекомендации «Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи» [9]. В предложенной системе госпитализированные пациенты распределяются по типам в зависимости от внебольничного или нозокомиального характера инфекции и наличия факторов риска полирезистентных возбудителей. В качестве таких признаков учитываются, в частности, предшествующая антибактериальная терапия, госпитализация и другие контакты с системой здравоохранения, длительность пребывания в стационаре и ОРИТ, предшествующая колонизация резистентными микроорганизмами, а также ряд фенотип-специфических факторов. Полученные категории стратификации используются при формировании рекомендаций по выбору эмпирической АМТ [9]. Значительная часть включенных в эту систему признаков соответствует клиническим доменам, наиболее часто выявлявшимся в настоящем систематическом обзоре.

Вместе с тем наличие потенциального фактора риска и его количественный вклад в вероятность резистентного фенотипа представляют различные уровни информации. В категориальной системе СКАТ для большинства факторов бактериальной резистентности не приведены количественные коэффициенты или баллы, не рассчитывается абсолютная вероятность наличия соответствующего фенотипа и не описан количественный способ совместного учета нескольких одновременно присутствующих факторов [9]. Это имеет принципиальное значение, поскольку увеличение числа выявленных признаков не обязательно соответствует пропорциональному увеличению риска. Такие характеристики, как длительность пребывания в ОРИТ, предшествующая антибактериальная терапия, ИВЛ и инвазивные вмешательства, могут быть взаимосвязаны и частично отражать общую клиническую экспозицию. Следовательно, их независимый прогностический вклад может быть определен только при совместном анализе. Категориальное наличие нескольких факторов поэтому не следует интерпретировать как количественно откалиброванную индивидуальную вероятность резистентного фенотипа.

Дополнительное методологическое значение имеет разграничение индивидуальных характеристик пациента и показателей локальной эпидемиологии. В СКАТ наряду с индивидуальными признаками в перечни факторов включены, например, высокий уровень MRSA или карбапенемазопродуцирующих бактерий в отделении [9]. Такие показатели характеризуют прежде всего фоновую распространенность соответствующего фенотипа в локальной популяции и тем самым исходную вероятность его наличия, тогда как предшествующая АМТ, госпитализация, колонизация или инвазивное вмешательство являются характеристиками конкретного пациента. Объединение этих уровней в единой категориальной системе без явной количественной модели затрудняет интерпретацию вклада каждого компонента и перенос алгоритма между медицинскими организациями.

Локальная зависимость отдельных компонентов стратификации частично признается и в рекомендациях СКАТ. В частности, указывается низкая специфичность большинства перечисленных факторов риска, а критическая длительность пребывания в ОРИТ, используемая при разграничении категорий риска карбапенеморезистентных грамотрицательных бактерий, должна определяться с учетом локальных эпидемиологических данных и может различаться между стационарами и отделениями [9]. Однако адаптация отдельных порогов не эквивалентна количественной оценке индивидуального риска или валидации системы стратификации в целевой популяции. Более того, результаты настоящего обзора показывают, что для повторно изучавшихся факторов величина ассоциации существенно варьирует в зависимости от фенотипа резистентности, клинического события, популяции и условий оказания медицинской помощи. Поэтому литературный или экспертно сформированный перечень факторов может служить основанием для выбора переменных-кандидатов, но не должен рассматриваться как источник универсальных количественных весов. Для индивидуальной стратификации требуется оценка совместного вклада факторов в целевой популяции с учетом локальной распространенности соответствующего фенотипа, взаимосвязей между предикторами и последующей проверки калибровки полученного инструмента.

Полученные результаты также позволяют расширить перечень данных, используемых для локального мониторинга АМР. Его информационной основой могут быть не только сведения о выделяемых микроорганизмах и результатах определения чувствительности, но и стандартизированные метаданные, характеризующие пациента и клинический эпизод. Ранее при обсуждении организации данных для локального мониторинга было предложено включать возраст, пол, локализацию инфекционного процесса, клинический материал, подразделение медицинской организации и другие дополнительные характеристики [10]. Сравнительный анализ существующих методологий локального мониторинга также указывает на особую ценность высококачественных локальных данных для индивидуализированного выбора эмпирической АМТ и на необходимость более клинически ориентированного подхода к их формированию [11].

Результаты настоящего обзора позволяют конкретизировать потенциальный перечень таких метаданных. Помимо базовых демографических характеристик, локализации инфекции, клинического материала и подразделения медицинской организации, целесообразными переменными-кандидатами являются сведения о предшествующей антибактериальной терапии, недавних госпитализациях и других контактах с системой здравоохранения, пребывании в ОРИТ, наличии инвазивных устройств и вмешательств, коморбидности и иммуносупрессии, предшествующей колонизации

или инфекции резистентным микроорганизмом, функциональном статусе и условиях длительного ухода. При этом принципиально важно не только наличие соответствующей переменной в информационной системе, но и стандартизация ее определения. Например, понятие предшествующей антибиотикотерапии должно сопровождаться указанием учитываемых классов препаратов, характера экспозиции и временного окна. Без такой унификации накопление большого объема данных не гарантирует их пригодности для последующей количественной оценки.

Практическая реализация локального мониторинга в медицинских организациях остается неоднородной. В исследовании, включившем 305 медицинских организаций Российской Федерации, данные локальной эпидемиологии антибиотикорезистентности были доступны в 54,1% учреждений, программно-технические средства автоматизации сбора и анализа данных использовались в 26,2%, а наличие локальных протоколов АМТ было подтверждено в 34,8% организаций [12]. Эти данные демонстрируют существующий разрыв между накоплением микробиологической информации, ее систематизированным анализом и последующим использованием при формировании локальных подходов к АМТ.

Для выбора эмпирической терапии необходимо учитывать по меньшей мере два взаимосвязанных компонента локальной эпидемиологии: этиологическую структуру соответствующего инфекционного синдрома и чувствительность вероятных возбудителей к рассматриваемым АМП. Значение первого компонента подтверждается данными об этиологической структуре нозокомиальных инфекций, показывающими, что вклад отдельных возбудителей варьирует в зависимости от клинической формы инфекции, профиля отделения и характеристик популяции пациентов [3, 13]. Следовательно, оценка вероятности адекватности эмпирической терапии не может основываться только на данных о чувствительности отдельных видов микроорганизмов и должна учитывать их относительный вклад в этиологическую структуру конкретного инфекционного синдрома.

Не менее принципиальным условием является качество исходных микробиологических данных. Системная оценка результатов определения чувствительности в медицинских организациях Российской Федерации выявила применение неоднородных, в том числе неактуальных, критериев интерпретации, а также значимую частоту ошибок и неточностей для отдельных сочетаний микроорганизмов и АМП [14]. Автоматизированная интерпретация, верификация и валидация результатов определения чувствительности, реализованная, например, в AMRexpert, представляет одно из возможных направлений контроля качества таких данных [15]. Для стратифицированного по риску анализа это особенно существенно: увеличение числа метаданных и применение более сложных статистических методов не могут компенсировать систематические ошибки в идентификации микроорганизмов или интерпретации их чувствительности.

Технической основой для объединения микробиологических результатов и сопроводительных данных могут служить специализированные информационные системы локального мониторинга АМР. В качестве примеров таких информационных решений можно рассматривать AMRcloud и АБиоГрам. AMRcloud была разработана для обработки пользовательских данных об АМР, их анализа и визуализации с возможностью адаптации структуры данных под задачи пользователя [16]. Система АБиоГрам обеспечивает накопление валидированных антибиотикограмм и сопутствующих метаданных, анализ АМР в реальном времени и формирование аналитических срезов по подразделениям, организациям и другим настраиваемым характеристикам [17]. Таким образом, сформированный в настоящем обзоре перечень потенциальных факторов риска может использоваться как один из источников для определения состава клинических метаданных, которые целесообразно систематически накапливать в подобных информационных системах для проверки гипотез на локальных данных.

При этом необходимо разграничивать информационную систему, способ представления и анализа локальных данных и локальный протокол эмпирической АМТ. Руководство Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) M39 стандартизирует анализ и представление кумулятивных данных чувствительности, включая подготовку рутинных и расширенных антибиотикограмм [18]. По существу, результатом является таблица или иной отчет с долями чувствительных изолятов для выбранных сочетаний микроорганизмов, АМП и клинически значимых подгрупп. Для более адресного эмпирического выбора могут формироваться расширенные антибиотикограммы, стратифицированные по отделениям, виду биоматериала и отдельным группам пациентов. Клинически важным вариантом такой стратификации является локус или синдром инфекции. Однако M39 не следует отождествлять с методологией построения полноценного локального протокола АМТ: антибиотикограмма предоставляет количественную основу для выбора, но сама по себе не задает завершенный набор терапевтических схем и последовательный алгоритм их применения. Сравнительный анализ методологий мониторинга показывает, что доступные подходы рекомендуют использовать результаты мониторинга при формировании эмпирической АМТ, однако не предлагают универсальной завершенной методологии построения локального протокола [11].

Подход weighted-incidence syndromic combination antibiogram (WISCA) объединяет данные об этиологической структуре инфекционного синдрома и чувствительности соответствующих возбудителей, позволяя оценивать вероятность микробиологического покрытия конкретным препаратом или комбинацией препаратов [19]. В исходной работе метод был продемонстрирован для двух клинических синдромов и предложен как инструмент поддержки эмпирического выбора. Тем не менее WISCA также не является готовым локальным протоколом АМТ. Его основной результат – количе-

ственная характеристика ожидаемого покрытия рассматриваемых схем для определенной группы пациентов. Полноценный протокол дополнительно должен учитывать тяжесть инфекции, противопоказания и аллергологический анамнез, режим дозирования и фармакокинетические/фармакодинамические параметры (PK/PD), проникновение АМП в очаг инфекции, безопасность, доступность препаратов, необходимость комбинированной терапии, возможность последующей деэскалации и другие клинические ограничения.

Следовательно, стратифицированное представление локальных данных не должно ограничиваться только локусом инфекции. Информационные системы потенциально позволяют использовать значительно более широкий набор сопроводительных характеристик пациента и клинического эпизода. Если обычная или расширенная антибиотикограмма отвечает прежде всего на вопрос о распределении чувствительности в выбранной группе, а WISCA – об ожидаемом покрытии схемы при данном синдроме, то систематический сбор потенциальных факторов риска позволяет перейти к следующему вопросу: как вероятность наличия резистентного возбудителя и ожидаемого покрытия изменяется в зависимости от характеристик конкретного пациента или клинически определенной группы пациентов.

Анализ исследований прогностических моделей показывает принципиальную осуществимость перехода от отдельных факторов к многомерному прогнозу. Домены предикторов прогностических моделей в значительной степени совпадали с доменами факторов риска, включенных в основной синтез. Однако только для части моделей опубликованные данные позволяли независимо воспроизвести расчет, а сведения о калибровке и внешней или временной валидации представлялись существенно реже, чем показатели дискриминации. Поэтому высокая дискриминирующая способность модели не является достаточным основанием для ее применения в другой медицинской организации без дополнительной валидации. Для практического применения необходима оценка ее характеристик в целевой популяции, включая соответствие прогнозируемых вероятностей фактически наблюдаемой частоте целевого фенотипа, и, при необходимости, локальная рекалибровка [5-8]. В отличие от категориального учета наличия факторов риска, такой подход позволяет получить количественную оценку вероятности исхода с учетом исходного риска в целевой популяции и совместного вклада нескольких предикторов.

Полученные результаты позволяют выделить последовательные этапы использования локальных данных при разработке эмпирической АМТ: оценку этиологической структуры инфекции и чувствительности возбудителей, сбор стандартизированных клинических характеристик, локальную количественную оценку факторов риска, расчет вероятности резистентного фенотипа, проверку калибровки модели и определение клинически обоснованных порогов принятия решения с последующей оценкой ожидаемого покрытия рассматриваемых схем. Последующим этапом является перевод этой информации в локальный протокол эмпирической АМТ, содержащий конкретные схемы и клинические правила выбора между ними. Информационная система в данном подходе предназначена для накопления и анализа данных и не заменяет клинический протокол.

Практическая реализация такого подхода зависит от полноты и качества исходных данных. Ошибки идентификации микроорганизмов и интерпретации чувствительности, неоднородное кодирование клинических характеристик и пропуски в метаданных способны приводить к систематическому смещению. Поэтому развитие стратифицированного по риску мониторинга должно сопровождаться стандартизацией структуры данных и процедурами их верификации и контроля качества [10, 14, 15].

Таким образом, литературные данные могут использоваться прежде всего для формирования перечня потенциальных факторов риска, тогда как локальный мониторинг необходим для определения их актуального количественного значения, а также выявления новых локальных стационар-специфичных факторов риска. Интеграция этиологической структуры инфекций, результатов определения чувствительности и стандартизированных клинических метаданных в специализированных информационных системах создает основу для перехода от общей характеристики локальной АМР к стратифицированной оценке риска резистентности у конкретных групп пациентов. Последующее объединение этой информации с оценкой ожидаемого микробиологического покрытия и клиническими ограничениями может служить основой для разработки и периодического пересмотра локальных протоколов эмпирической АМТ.

К ограничениям настоящего обзора относится использование одной основной библиографической базы PubMed/MEDLINE, вследствие чего могли быть пропущены исследования, не индексируемые в этой базе. Поиск охватывал публикации по 30 апреля 2026 г. Более поздние работы в анализ не включались. Существенным ограничением являлась клиническая и методологическая неоднородность включенных исследований. Различались определения фенотипов резистентности и факторов риска, временные окна экспозиций, клинические события, популяции, условия оказания медицинской помощи, группы сравнения и наборы ковариат. Стандартизация исходных формулировок была необходима для сопоставления результатов, но не могла полностью устранить различия внутри укрупненных категорий. Ограниченная повторяемость точных сочетаний «фактор × фенотип × клиническое событие × популяция» существенно ограничивала возможности формального количественного объединения.

Синтез основывался на опубликованных агрегированных данных, а не на индивидуальных данных пациентов. Поэтому непосредственно оценить совместный независимый вклад нескольких факторов, корреляции и взаимодействия между ними или построить единую прогностическую модель на общей выборке не представлялось возможным. По этой же причине опубликованные

меры ассоциации не могут быть непосредственно преобразованы в индивидуальные количественные веса без повторной оценки в целевой популяции.

Наконец, интерпретация результатов ограничивается методологическим качеством первичных исследований. В исследованиях факторов риска преобладал умеренный риск систематической ошибки по QUIPS. Среди прогностических моделей сохранялась существенная доля моделей с высокой степенью обеспокоенности качеством разработки или высоким риском систематической ошибки, а сведения о калибровке и внешней валидации представлялись нечасто. Эти особенности ограничивают перенос опубликованных оценок и моделей в другие клинические популяции и дополнительно обосновывают необходимость их локальной проверки.

## Заключение

Систематический обзор показал, что при оценке риска наличия резистентного возбудителя наиболее часто учитывались предшествующая антимикробная терапия, контакты с системой здравоохранения, коморбидность, инвазивные вмешательства, тяжесть состояния и микробиологический анамнез. В прогностических моделях использовались сходные группы признаков, однако модели существенно различались по целевым фенотипам, алгоритмам, полноте описания и возможности воспроизведения расчета. Количественные оценки одних и тех же факторов варьировали в зависимости от клинического события, исследуемой популяции и локальной эпидемиологии АМР, что ограничивает возможность использования универсальных коэффициентов для стратификации пациентов. Практическое применение выявленных факторов требует их количественной оценки в целевой популяции и разработки валидированных инструментов с известной калибровкой и клинически обоснованными порогами принятия решения. Интеграция данных локального микробиологического мониторинга со стандартизированными клиническими характеристиками пациентов может использоваться для стратифицированной оценки риска антибиотикорезистентности и разработки локальных протоколов эмпирической антимикробной терапии.

## Дополнительная информация

Ввиду обширности полученных результатов настоящего исследования они оформлены в виде дополнительных материалов, доступных по ссылке: https://cmac-journal.ru/supplementary/2026/2/riskfactors.zip

1. Дополнительный материал S1. Поисковая стратегия, этапы отбора и аналитическая классификация публикаций.

Содержит полную поисковую стратегию PubMed/MEDLINE, последовательность отбора публикаций и результаты их аналитической классификации.

2. Дополнительный материал S2. Структурированный набор данных исследований факторов риска Включает стандартизированные данные по факторам риска, клиническим событиям, фенотипам резистентности, популяциям, условиям оказания медицинской помощи и количественным оценкам ассоциаций.

3. Дополнительный материал S3. Структурированный набор данных исследований прогностических моделей.

Содержит сведения о прогностических моделях, их целевых исходах, предикторах, структуре моделей, показателях дискриминации, калибровке и валидации.

4. Дополнительный материал S4. Методологический протокол оценки риска систематической ошибки и применимости с использованием QUIPS и PROBAST+AI Описывает адаптацию критериев QUIPS для исследований факторов риска и PROBAST+AI для исследований прогностических моделей, а также правила формирования итоговых оценок.

5. Дополнительный материал S5. Полная карта доказательств исследований факторов риска.

Содержит полную структуру сочетаний «клиническое событие × фенотип резистентности × фактор риска», характеристики исследуемых популяций и условий оказания медицинской помощи, а также индивидуальные и сводные количественные оценки.

6. Дополнительный материал S6. Полная карта доказательств исследований прогностических моделей Включает структуру исследований прогностических моделей по клиническим событиям, фенотипам резистентности и типам моделей, карту предикторов, детализированный реестр модельных единиц и оценку полноты опубликованного описания моделей.

7. Дополнительный материал S7. Индивидуальная оценка риска систематической ошибки 317 исследований факторов риска по QUIPS Представляет результаты оценки каждого включенного исследования по отдельным доменам QUIPS и итоговую категорию риска систематической ошибки.

8. Дополнительный материал S8. Индивидуальная оценка 90 модельных единиц по PROBAST+AI.

Содержит оценки качества разработки, риска систематической ошибки и применимости прогностических моделей по соответствующим доменам PROBAST+AI.

9. Дополнительный материал S9. Реестр независимых оценок двух исследователей и согласования результатов QUIPS и PROBAST+AI.

Содержит результаты независимой двухэкспертной оценки, выявленные расхождения и окончательные согласованные решения.

10. Дополнительный материал S10. Интерактивная карта доказательств факторов риска и прогностических моделей антимикробной резистентности.

Содержит интерактивное представление структуры исследований факторов риска и прогностических моделей, индивидуальных количественных оценок ассоциаций, состава предикторов и показателей качества моделей, а также результатов оценки риска систематической ошибки по QUIPS и PROBAST+AI.

## Литература


1. GBD 2021 Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990-2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. Lancet. 2024;404(10459):1199-1226. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)01867-1
2. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. Lancet. 2022;399(10325):629-655. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0
3. Vinogradova A.G., Kuzmenkov A.Yu. Etiological structure of nosocomial bacterial infections: current state of the issue. Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. 2026;25(2):30-40. Russian. (Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Этиологическая структура нозокомиальных бактериальных инфекций: современное состояние проблемы. Вестник Смоленской государственной медицинской академии. 2026;25(2):30-40.) DOI: 10.37903/vsgma.2026.2.4
4. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71
5. Moons K.G.M., de Groot J.A.H., Bouwmeester W., Vergouwe Y., Mallett S., Altman D.G., et al. Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies: the CHARMS checklist. PLoS Med. 2014;11(10):e1001744. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001744
6. Collins G.S., Moons K.G.M., Dhiman P., Riley R.D., Beam A.L., Van Calster B., et al. TRIPOD+AI statement: updated guidance for reporting clinical prediction models that use regression or machine learning methods. BMJ. 2024;385:e078378. DOI: 10.1136/bmj-2023-078378
7. Wolff R.F., Moons K.G.M., Riley R.D., Whiting P.F., Westwood M., Collins G.S., et al. PROBAST: a tool to assess the risk of bias and applicability of prediction model studies. Ann Intern Med. 2019;170(1):51-58. DOI: 10.7326/M18-1376
8. Moons K.G.M., Damen J.A.A., Kaul T., Hooft L., Andaur Navarro C.L., Dhiman P., et al. PROBAST+AI: an updated quality, risk of bias, and applicability assessment tool for prediction models using regression or artificial intelligence methods. BMJ. 2025;388:e082505. DOI: 10.1136/bmj-2024-082505
9. The SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoj Terapii) program for inpatient medical care: Russian practical recommendations / edited by S.V. Yakovlev, S.V. Sidorenko, D.N. Protsenko, N.I. Briko. 3rd Ed., revised and enlarged. Moscow: MedKom-Pro; 2025. 344 p. Russian. (Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские практические рекомендации/под ред. С.В. Яковлева, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко, Н.И. Брико. 3-е изд., перераб. и доп. Москва: МедКом-Про; 2025. 344 с.) DOI: 10.71030/r9220-8539-3771-i
10. Vinogradova A.G., Kuzmenkov A.Yu. Data handling as a basis for local antimicrobial resistance surveillance. Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia. 2020;22(2):137-141. Russian. (Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Организация данных как основа локального мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020;22(2):137-141.) DOI: 10.36488/cmac.2020.2.137-141
11. Gultyaeva N.A., Vinogradova A.G., Kuzmenkov A.Yu. Comparative analysis of antimicrobial resistance monitoring methodologies at the local healthcare level. Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia. 2025;27(2):181-205. Russian. (Гультяева Н.А., Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю. Сравнительный анализ методологий мониторинга антимикробной резистентности в контексте локального уровня здравоохранения. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2025;27(2):181-205.) DOI: 10.36488/cmac.2025.2.181-205
12. Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Kozlov R.S. Practice of local antibiotic resistance monitoring at hospitals in various regions of the Russian Federation. Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia. 2022;24(1):31-38. Russian. (Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Козлов Р.С. Практика локального мониторинга антибиотикорезистентности в стационарах различных регионов РФ. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2022;24(1):31-38.) DOI: 10.36488/cmac.2022.1.31-38
13. Kuzmenkov A.Yu. Etiological structure of hospital-acquired surgical infections in multi-profile hospitals in Russian Federation. Vestnik of the Smolensk State Medical Academy. 2017;16(3):84-89. Russian. (Кузьменков А.Ю. Этиологическая структура возбудителей нозокомиальных хирургических инфекций в многопрофильных стационарах Российской Федерации. Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии. 2017;16(3):84-89.)
14. Vinogradova A.G., Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Sukhorukova M.V., Kozlov R.S. Systemic analysis of the AST results in medical organizations of the Russian Federation. Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia. 2023;25(2):179-186. Russian. (Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Сухорукова М.В., Козлов Р.С. Системная оценка результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам в медицинских организациях Российской Федерации. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2023;25(2):179-186.) DOI: 10.36488/cmac.2023.2.179-186
15. Vinogradova A.G., Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Edelstein M.V., Sukhorukova M.V., Starostenkov A.A. AMRexpert – online platform for interpretation, verification and validation of antimicrobial susceptibility testing. Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia. 2023;25(1):68-76. Russian. (Виноградова А.Г., Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Эйдельштейн М.В., Сухорукова М.В., Старостенков А.А. AMRexpert –

онлайн-платформа для интерпретации, верификации и валидации результатов определения чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2023;25(1):68-76.) DOI: 10.36488/cmac.2023.1.68-76

16. Kuzmenkov A.Yu., Vinogradova A.G., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., et al. AMRcloud: a new paradigm in monitoring of antibiotic resistance. Kliniceskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia. 2019;21(2):119–124. Russian. (Кузьменков А.Ю., Виноградова А.Г., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В. и соавт. AMRcloud: новая парадигма мониторинга антибиотикорезистентности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019;21(2):119–124.) DOI: 10.36488/cmac.2019.2.119-124.
17. ABioGram. Reference and information system for microbiological surveillance and analysis of antimicrobial resistance. Available at: https://abiogram.ru/abiogram/. Accessed June 14, 2026. Russian. (АБиоГрам. Справочно-информационная система микробиологического мониторинга и анализа резистентности к антимикробным препаратам. Доступно по адресу: https://abiogram.ru/abiogram/. Ссылка активна на 14 июня 2026 г.)
18. Clinical and Laboratory Standards Institute. Analysis and Presentation of Cumulative Antimicrobial Susceptibility Test Data. 5th ed. CLSI guideline M39. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2022. 192 p.
19. Hebert C., Ridgway J., Vekhter B., Brown E.C., Weber S.G., Robicsek A. Demonstration of the weighted-incidence syndromic combination antibiogram: an empiric prescribing decision aid. Infect Control Hosp Epidemiol. 2012;33(4):381-388. DOI: 10.1086/664768