

DOI: 10.18027/2224-5057-2022-12-3s1-76-87

**Цитирование:** Петухова И.Н., Григорьевская З.В., Сытов А.В., Багирова Н.С., Агинова В.В., Кононец П.В. Сепсис, септический шок. Возбудитель инфекции: есть ли разница в подходах? Как быть с карбапенем-резистентными возбудителями? Злокачественные опухоли 2022 ; #3s1 : 76–87.

## СЕПСИС, СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК. ВОЗБУДИТЕЛЬ ИНФЕКЦИИ: ЕСТЬ ЛИ РАЗНИЦА В ПОДХОДАХ? КАК БЫТЬ С КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ?

И. Н. Петухова, З. В. Григорьевская, А. В. Сытов, Н. С. Багирова, В. В. Агинова, П. В. Кононец

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

Для корреспонденции: [irinapet@list.ru](mailto:irinapet@list.ru)

**Абстракт:** Цель: представить литературные и собственные данные по распространенности карбапенемаз у микроорганизмов, вызывающих тяжелые инфекции у онкологических больных и дать сведения о предпочтительном лечении при выделении основных карбапенем-резистентных грамотрицательных возбудителей (*Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*).

**Методы исследования:** обзор литературы за последние 10 лет, включая международные рекомендации по лечению мультирезистентных инфекций (2021–2022 гг.). Также представлены собственные данные по частоте выделения карбапенемаз в биоматериалах от больных с нозокомиальными инфекциями, находившимися в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, в 2021–2022 гг.

**Результаты:** представлены обобщенные данные, касающиеся возможностей комбинированной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных трудно поддающимися лечению возбудителями (карбапенемазопродуцирующими грамотрицательными микроорганизмами), дан подробный разбор механизмов резистентности, обусловленных бета-лактамазами (карбапенемазами).

**Заключение:** При наличии тяжелых инфекций, сепсиса/септического шока универсальных схем антибиотикотерапии не существует. Необходимо знание особенностей лечения в зависимости от молекулярно-генетических характеристик возбудителей инфекции.

**Ключевые слова:** сепсис, септический шок, антибактериальная терапия, карбапенемазы, карбапенемазопродуцирующие микроорганизмы, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, энтеробактерии, онкологические больные

### ВВЕДЕНИЕ

Сепсис — это жизнеугрожающая инфекция, то есть инфекция, при развитии которой летальный исход может произойти в считанные часы или дни.

По данным Rudd K.E. et al. (2020) в 2017 году в мире было зарегистрировано 48,9 миллионов случаев сепсиса и, связанных с ним, 11 миллионов летальных исходов, что составило 19,7% среди всех летальных исходов [1].

Онкологические пациенты являются контингентом риска в отношении развития сепсиса и его летального исхода. Так, в Бразилии по данным анализа 563 онкологических больных среди пациентов с тяжелым сепсисом 6-месячная летальность составила 67%, а среди пациентов с септическим шоком — 80% [2].

Анализ кодов по МКБ-9 в 6 штатах США на большом материале (29795 больных) выявил, что относительный риск

развития тяжелого сепсиса у онкологических пациентов составляет 3,96 (95% ДИ 3,94–3,99), при этом госпитальная летальность среди них была на 52% выше (37,8% vs 24,9%), а длительность госпитализации — в 3 раза больше по сравнению с больными без сепсиса [3].

Уменьшению летальности от сепсиса посвящены рекомендации, созданные под эгидой Европейского Общества интенсивной терапии (ESICM), Международного Сепсис-Форума и Общества медицины критических состояний (SCCM), известные как Surviving Sepsis Campaign или Кампания «Переживем сепсис», последний выпуск которых состоялся в 2021 году [4].

### Микробиология сепсиса

Этиология сепсиса, равно как и других нозокомиальных инфекций, в значительной степени зависит от локальной

эпидемиологической ситуации [2, 5, 6, 7]. Во многих клиниках преобладают грамотрицательные микроорганизмы (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* др.), которые в подавляющем числе случаев являются истинными возбудителями инфекции. В то же время, выделяемые нередко у больных с бактериемией и сепсисом коагулазонегативные стафилококки (*Staphylococcus epidermidis*, *S. hominis*, *S. haemolyticus* и др.), могут представлять собой контаминацию при заборе крови или колонизацию венозных катетеров, поэтому их клиническая значимость может быть установлена лишь при двукратном и более выделении из биоматериала одного и того же возбудителя.

Сводные литературные данные по этиологии сепсиса представлены в табл. 1.

Следует отметить, что только в работе Н. С. Багирова (2015) представлены данные по частоте выделения «истинных» возбудителей бактериемии (без учета контаминации).

В данном исследовании, включавшем анализ результатов гемокультур, полученных в течение 9 лет у взрослых онкогематологических больных с клинической картиной сепсиса, критериям «истинной» бактериемии отвечали 210 из 394 выделенных из крови микроорганизмов [7]. Именно эти данные представлены в табл. 1, и они позволяют получить правильное представление о том, какие микроорганизмы преобладали при инфекциях кровотока среди взрослых онкогематологических больных в Российском Онкологическом Научном Центре в 2005–2013 гг.

Как и в других популяциях пациентов, на развитие и исходы сепсиса у онкологических больных влияет резистентность возбудителя.

Показатели атрибутивной летальности от инфекций, вызванных карбапенем-резистентной *K. pneumoniae*, у онкологических больных составляла 56,0%, что сопоставимо с летальностью от геморрагической лихорадки

**Таблица 1.** Сводные литературные данные по этиологии бактериемии у пациентов с сепсисом/септическим шоком [2, 5, 6, 7].

| Страна, автор (год)                       | Бразилия<br>Rosolem M. M.<br>(2012) [2] | Корея<br>Sung Min Jung<br>(2020) [5] | Китай<br>Long Yang<br>(2021) [6] | Россия<br>Багирова Н. С.<br>(2015) [7]                |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Контингент больных                        | Сепсис, септический шок                 | Сепсис у больных с нейтропенией      | Сепсис, септический шок          | «Истинная» бактериемия у онкогематологических больных |
| Микроорганизмы (N и %)                    | N = 383                                 | N = 109                              | N = 274                          | N = 210                                               |
| Грамотрицательные аэробные микроорганизмы |                                         |                                      |                                  |                                                       |
| <i>Escherichia coli</i>                   | 16%                                     | 37,6%                                | 16,8%                            | 11,9%                                                 |
| <i>Klebsiella spp.*</i>                   | 13%                                     | 13,8%                                | 12,8%                            | 7,1%                                                  |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>             | 13%                                     | 11,0%                                | 3,3%                             | 5,7%                                                  |
| <i>Enterobacter spp.</i>                  | 8%                                      | 5,5%                                 | 3,3%                             | 1,9%                                                  |
| <i>Acinetobacter spp.</i>                 | -                                       | 1,8%                                 | 2,6%                             | 5,7%                                                  |
| <i>Proteus spp. /Morganella spp</i>       | 10%                                     | -                                    | -                                | -                                                     |
| <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>       | 3%                                      | -                                    | -                                | 1,4%                                                  |
| Прочие Грам (-) бактерии                  | 16%                                     | 5,5%                                 | 14,2%                            | 5,8%                                                  |
| Всего Грам (-) бактерии                   | 53%                                     | 75,2%                                | 53,0%                            | 39,5%                                                 |
| Грамположительные аэробные микроорганизмы |                                         |                                      |                                  |                                                       |
| <i>Staphylococcus aureus</i>              | 11%                                     | 5,5%                                 | 5,5%                             | 8,1%                                                  |
| Коагулазо-негативные стафилококки         | -                                       | -                                    | 21,8%                            | 22,9%                                                 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i>           | 2%                                      | 3,7%                                 | 0,7%                             | 0,5%                                                  |
| Прочие стрептококки                       | 3%                                      | 4,6%                                 | -                                | 1,9%                                                  |
| <i>Enterococcus spp.</i>                  | 16%                                     | 0,9%                                 | 9,5%                             | 13,8%                                                 |
| <i>Corynebacterium spp.</i>               | -                                       | 0,9%                                 | -                                | 0,5%                                                  |
| Прочие грам (+) бактерии                  | 3%                                      | 4,6%                                 | 9,5%                             | 3,7%                                                  |
| Всего грам (+) бактерии                   | 30%                                     | 20,2%                                | 47,0%                            | 51,4%                                                 |
| Грибковые микроорганизмы                  |                                         |                                      |                                  |                                                       |
| Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>  | 6%                                      | Н. Д.                                | Н. Д.                            | 7,1%                                                  |
| Прочие грибковые микроорганизмы           | 1%                                      | Н. Д.                                | Н. Д.                            | 1,9%                                                  |
| Прочие микроорганизмы                     |                                         |                                      |                                  |                                                       |
| Анаэробы                                  | -                                       | 4,6%                                 | -                                | -                                                     |
| Редкие виды микробов                      | 3%                                      | -                                    | -                                | 0,5%                                                  |

\* *spp.* — *species* (неустановленные виды, микроорганизм идентифицирован только до рода).

\*\* Н. Д. — нет данных.

Эбола (по данным ВОЗ [2017] — около 50%) и значительно превышало летальность в общей популяции онкологических больных (без MDR-резистентности), составлявшей 41,0% [8].

Среди онкогематологических больных 1-годичная летальность от инфекций, вызванных карбапенем-резистентными грамотрицательными бактериями, была еще выше и составляла 74,4% против 49,8% у пациентов с сепсисом, вызванным чувствительными грам (-) микроорганизмами ( $p < 0,001$ ) [9].

Факторами риска инфицирования MDR-микроорганизмами являются предшествующая инфекция или выявленная колонизация слизистых MDR-микроорганизмами, имевшие место в течение предшествующих 3 месяцев (по другим данным — до 1 года); распространение MDR-микроорганизмов в клинику; использование антибиотиков широкого спектра действия в течение предшествующих 90 дней; длительное пребывание в ОРИТ; перевод из другого стационара; поездки в высокоэндемичную страну в течение 90 дней; тяжелое состояние больного; значительная сопутствующая патология (сахарный диабет, хроническая болезнь почек, цирроз печени); иммуносупрессия; ИВЛ, интубация трахеи и другие инвазивные вмешательства, гемодиализ; длительное стояние центральных венозных катетеров (ЦВК) и мочевых катетеров и др. [10, 11].

Согласно мнению Friedman N.D. et al. (2016) мультирезистентность влияет не только на пациентов, инфицированных этими микроорганизмами, но и на ВСЕХ больных в стационаре за счет изменения режимов эмпирической антибиотикотерапии с целью воздействия на MDR-микроорганизмы, увеличения частоты использования антибиотиков широкого спектра действия и сокращения использования («вымывания») узкоспектральных антибиотиков [12].

Teillant A. с соавторами (2015) считают, что мультирезистентность потенциально угрожает безопасности больных при хирургических манипуляциях и при иммуносупрессивной химиотерапии. В его исследовании было подсчитано, что 38,7% — 50,9% возбудителей, вызывающих хирургические инфекции, и 26,8% патогенов, вызывающих инфекции после химиотерапии, РЕЗИСТЕНТНЫ к стандартной антибиотикопрофилактике [13].

### Бета-лактамазы и их значение

Продукция ферментов — основной механизм резистентности к бета-лактамам антибиотикам.

Согласно классификации Ambler все бета-лактамазы делятся на 4 класса — А, В, С и D (табл. 2).

Локализация бета-лактамаз на плазмидах способствует их переносу и распространению как внутри вида, так и между видами микроорганизмов.

Все бета-лактамазы являются гидролазами, поэтому в случае их продукции микроорганизмом причиной неэффективности лечения является гидролиз того или иного антибиотика.

### Цефалоспорины *AmpC*

Хромосомные  $\beta$ -лактамазы класса С (*AmpC*) — это цефалоспорины, которые подвергают гидролизу все пенициллины, цефалоспорины (кроме цефепима) и азтреонам. Данный вид ферментов также способен разрушать пиперацillin-тазобактам.

Цефепим может использоваться в лечении, если минимальная ингибирующая концентрация (МИК) данного препарата не превышает 2 мкг/мл. Если МИК цефепима 4 мкг/мл и выше, то используются карбапенемы (при наличии к ним чувствительности). Эта же опция сохраняется в отношении микроорганизмов с копродукцией цефалоспорины *AmpC* и бета-лактамаз расширенного спектра действия.

Если гиперэкспрессия гена *AmpC* и гиперпродукция цефалоспорины сочетается с другими механизмами резистентности (например, дефект поринового канала), то возможно формирование устойчивости к карбапенемам (как минимум, к эртапенему) [11].

Новые ингибитор-защищенные препараты (напр., цефтазидим-авибактам) активны в отношении *AmpC*, однако их не используют, так как эти препараты должны быть зарезервированы для лечения инфекций, вызванных карбапенем-резистентными микроорганизмами.

Выработка бета-лактамаз *AmpC* характерна для *Enterobacter spp.*, *Citrobacter spp.*, *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*.

### Бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС)

К классу А относятся бета-лактамазы широкого спектра действия (TEM, SHV) и бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС), в основном представленные CTX-M, а также TEM-3, SHV-2. Продуценты БЛРС гидролизуют пенициллины, азтреонам, цефалоспорины 1–3 поколения

**Таблица 2. Классификация  $\beta$ -лактамаз по Амблер и их локализация ([11], модифицировано).**

| Бета-лактамазы                             |                     | Локализация         |
|--------------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Класс по Амблер                            | Фермент             |                     |
| Цефалоспорины                              | C<br>AmpC           | Хромосомы           |
| Бета-лактамазы широкого спектра            | A<br>TEM, SHV       | Плазмиды            |
| БЛРС (бета-лактамазы расширенного спектра) | TEM-3, SHV-2, CTX-M | Плазмиды            |
| Сериновые карбапенемазы                    | A<br>KPC            | Плазмиды            |
|                                            | GES                 | Плазмиды, хромосомы |
|                                            | IMI, NMC, SME       | Хромосомы, плазмиды |
|                                            | D<br>OXA-48 типы    | Плазмиды, хромосомы |
| Металло- $\beta$ -лактамазы                | B<br>NDM            | Плазмиды            |
|                                            | VIM                 | Плазмиды            |
|                                            | IMP, SPM            | Плазмиды            |

*N. В. Металло- $\beta$ -лактамазы являются карбапенемазами с наличием металла (цинк) в активном центре.*

и в меньшей степени, цефепим. Основным маркером продукции БЛРС служит способность подвергать гидролизу цефалоспорины 3 поколения.

Препаратами выбора в лечении инфекций, вызванных продуцирующими БЛРС энтеробактериями, являются карбапенемы.

Пиперациллин-тазобактам обладает хорошей эффективностью *in vitro*, но его эффективность при бактериемии на практике (исследование MERINO) была хуже, чем при применении карбапенемов [14]. Некоторые авторы, тем не менее, допускают применение пиперациллина-тазобактама в высоких дозах (продленная инфузия) в комбинации с аминогликозидами [15].

Эффективность цефепима при тяжелых инфекциях, вызванных БЛРС-продуцентами, не подтверждена [16].

Высокую активность в отношении БЛРС-продуцирующих энтеробактерий *in vitro* проявил цефтолозан-тазобактам [17].

Что касается цефтазидима-авибактама, несмотря на его высокую активность в отношении БЛРС-продуцентов, его применение целесообразно только при сочетанной продукции БЛРС и сериновых карбапенемаз, так как он является важнейшей опцией для лечения карбапенем-резистентных микроорганизмов [11].

### Карбапенемазы

Сериновые карбапенемазы представляют собой бета-лактамазы класса А и D, металло-бета-лактамазы — класса В. Среди карбапенемаз, имеющих клиническое значение, наиболее распространенными являются карбапенемазы KPC, OXA-48-типа и металло-бета-лактамазы NDM и VIM. Многие карбапенемазы могут вызывать гидролиз не только карбапенемов, но и других бета-лактамных антибиотиков.

Классификация карбапенемаз представлена в табл. 3.

Первая карбапенемаза класса А была выявлена в 1996 году. Это была карбапенемаза KPC. Данный вид карбапенемаз подвергает гидролизу карбапенемы, азтреонам и большинство цефалоспоринов. Активность авибактама в отношении KPC высокая, а «ранних» ингибиторов (клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам) — низкая.

В настоящее время в результате мутаций появились карбапенемазы KPC-2, KPC-3, которые обладают вариабельной чувствительностью (KPC-2) и устойчивостью к цефтазидиму-авибактаму (KPC-3) [18].

Карбапенемазы класса В в основном представлены 3 видами карбапенемаз — NDM, VIM и IMP. Эти карбапенемазы вызывают гидролиз всех бета-лактамов, за исключением азтреонама. Включение последнего в схемы лечения позволяет воздействовать на возбудителей инфекции, продуцирующих данную группу карбапенемаз [11].

К карбапенемазам класса D относятся карбапенемазы OXA-типа, наиболее известной из которых является OXA-48 у энтеробактерий. Помимо пенициллинов и карбапенемов, карбапенемазы OXA-типа могут вызывать вариабель-

ный гидролиз цефалоспоринов и «ранних» ингибиторов, оставаясь чувствительными к авибактам-содержащим препаратам.

Карбапенемаза KPC (класс А) широко распространена в США, а также в Колумбии, Греции, Израиле, Италии и некоторых других европейских странах. Поэтому очень многие рекомендации по лечению штаммов энтеробактерий, вырабатывающих карбапенемазы, рассчитаны на данный класс карбапенемаз.

В России самой распространенной карбапенемазой у энтеробактерий является карбапенемаза OXA-48, которая составляет до 80% всех карбапенемаз, выделенных в нашей стране. Вторыми по частоте в России являются металло-бета-лактамазы NDM (19%) [19].

Следует учитывать, что иногда встречается сочетанная продукция двух и более карбапенемаз, например, KPC + OXA-48 или OXA-48 + NDM, что накладывает отпечаток на результаты определения чувствительности.

Также возможно сочетание карбапенемаз (напр., OXA-48) с другими бета-лактамазами (БЛРС или цефалоспорины AmpC), в результате чего штамм, продуцирующий соответствующую карбапенемазу, будет резистентен не только к пенициллинам и карбапенемам, но и цефалоспорином.

Кроме продукции карбапенемаз, резистентность к карбапенемам (и другим бета-лактамным антибиотикам) может быть обусловлена другими или дополнительными механизмами резистентности, такими как усиление эффлюкса, потеря поринов, видоизменение белка-мишени.

По неопубликованным данным, полученным в 2021–2022 гг. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, карба-

**Таблица 3. Классификация карбапенемаз ([20], модифицировано).**

| Класс | Подкласс | Примеры                              | Субстраты, поддающиеся гидролизу                                                            |
|-------|----------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| А     |          | NMC-A                                | Карбапенемы, цефамицины                                                                     |
|       |          | IMI-1, IMI-2                         | Все бета-лактамы                                                                            |
|       |          | SME-1, SME-2, SME-3                  | Карбапенемы, пенициллины, азтреонам                                                         |
|       |          | KPC-2, KPC-3                         | Все бета-лактамы                                                                            |
| В     |          | GES-2, GES-4, GES-5, GES-6           | Карбапенемы, пенициллины, цефалоспорины широкого спектра действия и азтреонам (вариабельно) |
|       | B1       | NDM, IMP, VIM, GIM, SPM, CcrA        | Все бета-лактамы, кроме азтреонама                                                          |
|       | B2       | CphA                                 | Ни одного                                                                                   |
|       | B3       | L1, FEZ-1, GOB-1, CAU-1              | Карбапенемы, пенициллины, цефалоспорины широкого спектра действия (вариабельно)             |
| D     |          | OXA-23, OXA-40, OXA-48, OXA-50 и др. | Карбапенемы, пенициллины (включая оксациллин).                                              |

пенемазы обнаруживались у  $\geq 50\%$  штаммов, резистентных к карбапенемам.

В 2022 г. (январь–июнь) количество карбапенемазо-продуцирующих (KPC, OXA-48, NDM, VIM, IMP-1) штаммов энтеробактерий составило для *E. coli* — 26% ( $n=5$ ), *K. pneumoniae* — 86% ( $n=62$ ), *P. aeruginosa* — 18% ( $n=7$ ). Штаммы *K. pneumoniae* продуцировали преимущественно OXA-48 (66%), а кишечные палочки в 100% случаев продуцировали NDM.

Несмотря на то, что среди синегнойных палочек преобладали другие механизмы резистентности к карбапенемам, отмечено достоверно увеличение доли штаммов *P. aeruginosa*, продуцирующих VIM ( $p < 0,02$ ). Также отмечено увеличение процентного количества штаммов *K. pneumoniae*, продуцирующих OXA-48 ( $p < 0,002$ ) при одновременном уменьшении доли изолятов *K. pneumoniae*, вырабатывающих 2 карбапенемазы (OXA-48 + NDM) ( $p < 0,001$ ). Среди *E. coli* процентное количество штаммов, продуцирующих NDM, возросло до 100% ( $p < 0,05$ ) (табл. 4).

Достоверных различий в других случаях продукции карбапенемаз выявлено не было.

## ПРИНЦИПЫ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ (АБТ) СЕПСИСА И СЕПТИЧЕСКОГО ШОКА

Основные принципы антибиотикотерапии при сепсисе и септическом шоке (раннее начало, своевременная смена эмпирического лечения на целенаправленную терапию, деэскалация и др.) изложены в документе Surviving Sepsis Campaign (2021) [4].

Эмпирическая терапия сепсиса и септического шока основывается на имеющихся клинических и эпидемиологических данных. Эмпирическая АБТ должна перекрывать наиболее вероятные возбудители инфекции, а ее своевременное назначение является краеугольным камнем лечения сепсиса.

Эмпирическая АБТ должна включать хотя бы один антибиотик, активный против вероятного возбудителя, особенно если выделен микроорганизм, в отношении которого нет доказанных безопасных и эффективных вариантов лечения.

Скорейшее взятие биоматериалов для микробиологического исследования способствует тому, что через 48–72 часа может быть идентифицирован возбудитель и определена его чувствительность, по результатам которой может быть назначена этиотропная (или целенаправленная) терапия.

В эпоху широкого распространения карбапенемаз назначение антибиотиков в значительной степени зависит от молекулярно-генетических характеристик микроорганизма, поэтому терапию, основанную на знании возбудителя и механизма его резистентности, также называют патоген-ориентированной терапией.

В настоящее время согласно рекомендациям Surviving Sepsis Campaign (2021) пациентам с сепсисом и септическим

**Таблица 4. Частота обнаружения продукции различных карбапенемаз среди возбудителей нозокомиальных инфекций в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина (2021–2022 гг.).**

|                                 | 2021 год    | 2022 год, январь — июнь | p           |
|---------------------------------|-------------|-------------------------|-------------|
| Всего исследовано штаммов       | 225         | 142                     |             |
| Карбапенемазы обнаружены        | 113 (50%)   | 84 (59%)                | NS          |
| Карбапенемазы не обнаружены     | 112 (50%)   | 58 (41%)                | NS          |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i>   |             |                         |             |
| Исследовано штаммов             | 64          | 40                      |             |
| Обнаружены карбапенемазы, всего | 16 (25%)    | 7 (18%)                 | NS          |
| В т. ч. IMP-1                   | 8/16 (50%)  | 1/7 (14%)               | NS          |
| VIM                             | 6/16 (38%)  | 6/7 (86%)               | $P < 0,02$  |
| NDM                             | 2/16 (12%)  | -                       | NA          |
| Карбапенемазы не обнаружены     | 48 (75%)    | 33/40 (82%)             | NS          |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i>    |             |                         |             |
| Исследовано штаммов             | 95          | 72                      |             |
| Обнаружены карбапенемазы, всего | 78 (82%)    | 62 (86%)                | NS          |
| В т. ч. KPC                     | 11/78 (14%) | 7/62 (11%)              | NS          |
| OXA-48                          | 31/78 (40%) | 41/62 (66%)             | $P < 0,002$ |
| NDM                             | 9/78 (12%)  | 6/62 (10%)              | NS          |
| OXA-48 + NDM                    | 26/78 (33%) | 6/62 (10%)              | $P < 0,001$ |
| OXA-48 + KPC                    | 1/78 (1%)   | 1/62 (2%)               | NS          |
| KPC + NDM                       | -           | 1/62 (2%)               | NA          |
| Карбапенемазы не обнаружены     | 17 (18%)    | 10 (14%)                | NS          |
| <i>Escherichia coli</i>         |             |                         |             |
| Исследовано штаммов             | 28          | 19                      |             |
| Обнаружены карбапенемазы, всего | 11 (39%)    | 5 (26%)                 | NS          |
| В т. ч. KPC                     | 1/11 (9%)   | -                       | NA          |
| OXA-48                          | 3/11 (27%)  | -                       | NA          |
| NDM                             | 7/11 (64%)  | 5/5 (100%)              | $P < 0,05$  |
| Карбапенемазы не обнаружены     | 17 (61%)    | 14 (74%)                | NS          |
| Другие энтеробактерии           |             |                         |             |
| Исследовано штаммов             | 26          | 5                       |             |
| Обнаружены карбапенемазы, всего | 8 (31%)     | 2 (40%)                 | NS          |
| В т. ч. OXA-48                  | 5/8 (63%)   | 1/5 (20%)               | NS          |
| NDM                             | 2/8 (25%)   | -                       | NA          |
| KPC                             | 1/8 (12%)   | 1/5 (20%)               | NS          |
| Карбапенемазы не обнаружены     | 18 (69%)    | 3 (60%)                 | NS          |
| Другие грам (-) бактерии        |             |                         |             |
| Исследовано штаммов             | 12          | 3                       |             |
| Обнаружены карбапенемазы, всего | -           | 1 (33%)                 | NA          |
| NDM                             | -           | 1/1 (100%)              | NA          |
| Карбапенемазы не обнаружены     | 12 (100%)   | 2 (67%)                 | NS          |

NS — разница недостоверна; NA — не подлежит оценке.

шоком и высоким риском присутствия MDR-микроорганизмов предлагается для эмпирической терапии использовать комбинацию ДВУХ относящихся к разным классам антимикробных препаратов, активных в отношении грамотрицательной микрофлоры с целью уменьшения риска неадекватности первоначальной терапии и более быстрой эрадикации возбудителя [4].

Дополнительное включение в схему эмпирической терапии препаратов, направленных на грамположительную микрофлору, анаэробные и/или грибковые микроорганизмы, преследует цель дальнейшего расширения спектра антимикробного действия комбинации.

Если у пациента выделен грамотрицательный возбудитель с отсутствием мультирезистентности, то при переходе на этиотропную терапию, необходимость в использовании комбинации антибиотиков может отпасть.

В то же время при выделении MDR- и панрезистентных микроорганизмов у больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком необходимость в комбинированной терапии может сохраняться в течение всего периода лечения.

Несомненными преимуществами комбинированной терапии являются усиление антибактериального действия, более широкий антибактериальный спектр, возможный синергизм комбинации и снижение риска селекции резистентных штаммов, в том числе во время АБТ.

Тем не менее, следует помнить, что комбинированные режимы связаны с повышенным риском токсичности, возможностью развития суперинфекций и более высокими финансовыми затратами.

Проведенные исследования показывают, что комбинации антибиотиков могут быть эффективными, даже если бактерии устойчивы к отдельным антибиотикам. Это показано, в частности, в отношении устойчивости к карбапенемам.

Так, при отсутствии альтернативного лечения при невысоком уровне резистентности к меропенему ( $\text{МИК} \leq 8 \text{ мкг/мл}$ ), данный препарат может быть назначен в высокой (максимальной) разовой и суточной дозе в режиме продленной инфузии (3 часа), что соответствует фармакокинетическим и фармакодинамическим рекомендациям по применению бета-лактамов антибиотиков [4].

В целом, специалисты сходятся во мнении, что комбинированная терапия однозначно рекомендуется для лечения инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*.

## ЛЕЧЕНИЕ ТЯЖЕЛЫХ ИНФЕКЦИЙ, ВКЛЮЧАЯ СЕПСИС И СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК, ВЫЗВАННЫХ КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНЫМИ ВОЗБУДИТЕЛЯМИ

В 2021–22 гг. с небольшой разницей были опубликованы несколько гайдлайнов по лечению мультирезистентных инфекций, в том числе рекомендации крупнейших европейских и американских обществ — Европейского Общества по клинической микробиологии и инфекционным болез-

ням (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, ESCMID) и Американского Общества по инфекционным болезням (Infectious Disease Society of America, IDSA) [21–23]. Рекомендации специалистов по лечению инфекций, вызванных MDR- и панрезистентными микроорганизмами, были во многом схожи.

В данной работе мы приводим сводные данные по лечению карбапенем-резистентных грамотрицательных микроорганизмов (*A. baumannii*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и другие энтеробактерии), в основу которых положены рекомендации, опубликованные в Европе, США, России, Тайване, в Арабских странах, с учетом вида, а также фенотипа и генотипа резистентности возбудителей тяжелых инфекций, включая сепсис и септический шок [10, 11, 15, 21–24].

Как правило, ЭМПИРИЧЕСКАЯ терапия у пациентов с сепсисом, септическим шоком, представляет собой 2–3 компонентную комбинацию, включающую КАРБАПЕНЕМЫ ± АМИНОГЛИКОЗИДЫ или ПОЛИМИКСИНЫ или ФОСФОМИЦИН или ТИГЕЦИКЛИН ± антиграм (+) препараты (ВАНКОМИЦИН, ЛИНЕЗОЛИД и др.) [15, 21–24].

Ниже представлены рекомендации по лечению доказанных инфекций, вызванных мультирезистентными, карбапенем-резистентными грамотрицательными возбудителями у тяжелых больных, включая сепсис и септический шок. Данные рекомендации учитывают, прежде всего, пациентов с бактериемией и/или пневмонией.

Рекомендации по лечению инфекций средней тяжести и особенности лечения инфекций другой локализации (инфекции мочевых путей, инфекции кожи и мягких тканей, интраабдоминальные инфекции) представлены в первоисточниках [15, 21–24].

## ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНЫМИ ACINETOBACTER BAUMANNII

По данным National Health Safety Network (NHSN, США) частота нечувствительных к карбапенемам *Acinetobacter baumannii* составляет от 12 до 47,2% [25].

В целенаправленной терапии инфекций, вызванных карбапенем-резистентными ацинетобактериями, основной опцией являются полимиксины (табл. 5), однако появляющиеся данные о резистентности к полимиксинам, обусловленные геном *mcr*, требуют пристального внимания [26].

Кроме того, при внутривенном введении полимиксинов (полимиксин В, колистин) их концентрации в сыроворотке достаточно вариабельны и могут не достигать необходимых для эффективного лечения, вот почему в отличие от американских коллег, другие специалисты рекомендуют при ацинетобактерных пневмониях одновременно проводить сочетанную терапию полимиксинами и ингаляционную терапию колистином [15, 24].

**Таблица 5. Сводные литературные данные по целенаправленной терапии тяжелых инфекций, сепсиса/септического шока, возбудителями которых являются карбапенем-резистентные *Acinetobacter baumannii* [10, 11, 15, 21, 23, 24].**

|                         | Схемы лечения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Комбинированная терапия | Полимиксины + ампициллин-сульбактам (высокие дозы)<br>Полимиксины + тигециклин (высокие дозы)<br>Полимиксины + ампициллин-сульбактам + тигециклин<br>Полимиксины + ампициллин-сульбактам + карбапенемы (при низком или неизвестном уровне резистентности к ним)<br><i>N. В. В любую схему лечения может быть включен аминогликозид.</i>                                                                                 |
| Комментарии             | Высокие дозы карбапенемов (меропенема) могут быть включены в схемы лечения в максимальных суточных дозах в виде продленной инфузии, если МИК меропенема $\leq 8$ мг/л.<br>При пневмонии ряд авторов рекомендует одновременно назначать колистин внутривенно и ингаляционно.<br>При бактериемиях тигециклин ввиду создания низких концентраций в крови предпочтительно использовать в составе 3-компонентных комбинаций. |

В то же время для ингаляционного колистина может быть характерно неравномерное распределение препарата в респираторном тракте и возможность бронхоконстрикции.

Поэтому колистин готовят непосредственно перед ингаляционным введением, а за 15 минут до ингаляции можно ввести бронходилататор (напр., альбутерол). Однако, несмотря на все это, эффективность дополнительной ингаляционной терапии перевешивает риски бронхоконстрикции [15].

Согласно рекомендациям IDSA для лечения ацинетобактерной инфекции может использоваться ампициллин-сульбактам (при наличии *in vitro* чувствительности к нему), а некоторые эксперты IDSA рекомендуют включать ампициллин-сульбактам в высоких дозах в комбинации, даже при наличии резистентности к препарату [23].

Под высокими дозами понимается суточная доза ампициллина сульбактама, равная 27 г (эквивалентна 9 г сульбактама), в виде длительной инфузии по 9 г ампициллина сульбактама [3 г сульбактама]  $\times 3$  раза в сутки. Однако, эти дозы противоречат инструкции к препарату, в которой максимальная суточная доза препарата составляет 12 г (4 г сульбактама).

В качестве компонента комбинированной терапии также возможно использование высоких доз карбапенемов, однако при МИК  $> 8$  мкг/мл (для меропенема), его использование не рекомендуется. В то же время некоторые специалисты считают возможным «отодвинуть» эти значения МИК до  $> 16$  мкг/мл [24].

Согласно рекомендациям IDSA при лечении ацинетобактерной инфекции двойной комбинации карбапенема

и полимиксина может быть недостаточно, необходимо включение в схему лечения третьего анти-грам (-) препарата. С этой целью американские эксперты рекомендуют ампициллин-сульбактам.

Использование тигециклина в целом поддерживается экспертами IDSA. Однако, следует иметь в виду, что критерии интерпретации МИК тигециклина в EUCAST (2021) не имеется, поэтому интерпретировать чувствительность ацинетобактера к тигециклину на основании исследований *in vitro* затруднительно. Рекомендации по включению тигециклина в схемы комбинированной терапии основаны на клинических, а не микробиологических данных.

Кроме того, следует учитывать фармакокинетику тигециклина. Данный препарат из кровеносного русла быстро проникает дальше в ткани, в крови остается низкая концентрация препарата. Поэтому тигециклин не используется при бактериемиях. Было подсчитано, что если бы возникла необходимость применения тигециклина при инфекциях кровотока, то его доза должна была быть 300 мг в сутки, а при уроинфекциях 200 мг в сутки.

Несмотря на то, что во многих рекомендациях в настоящее время указывается целесообразность использования тигециклина в «высоких дозах» (200 мг — начальная доза далее 100 мг  $\times 2$  раза в сутки), данная доза превышает разрешенную инструкцией максимальную суточную дозу препарата, равную 100 мг.

Добавление рифампицина, активного против ацинетобактеров *in vitro*, не имело преимуществ в отношении эффективности и частоты летальных исходов у пациентов, поэтому американские специалисты не рекомендуют его использование при сепсисе [23]. Кроме того, не следует забывать о том, что рифампицин входит в схемы лечения туберкулеза, и это должно ограничивать его применение. Возможно, включение данного препарата в схемы комбинированной терапии ацинетобактерной инфекции, имеет смысл при резистентности ацинетобактера к полимиксинам.

Аминогликозиды используются в лечении ацинетобактерной инфекции при неэффективности других схем лечения.

## ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНЫМИ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

По данным Shortridge D. et al. (2019) частота выделения штаммов синегнойной палочки, резистентных к меропенему, была наибольшей среди изолятов, выделенных от пациентов с пневмонией (27,1%), и более низкой у изолятов, полученных из других биоматериалов (19,2% — 22,3%) [27].

При бактериемии *P. aeruginosa* источник бактериемии примерно в 40% случаев установить не удастся, что, несомненно, затрудняет лечение [28].

Сводные литературные данные по целенаправленной терапии инфекций, вызванных карбапенем-резистентными *P. aeruginosa*, представлены в табл. 6.

При подозрении на синегнойную инфекцию эмпирическая терапия включает комбинацию бета-лактаминоантибиотика и аминогликозида или полимиксина В (последний используют при резистентности к аминогликозидам) [22].

В отдельных работах упоминается о возможности сочетанного использования полимиксинов и ингаляционного

**Таблица 6. Сводные литературные данные по целенаправленной терапии тяжелых инфекций, сепсиса/септического шока, вызванных карбапенем-резистентными *Pseudomonas aeruginosa* [10, 11, 15, 21, 22, 24].**

|                         | Схемы лечения                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Комбинированная терапия | Карбапенемы (высокие дозы меропенема) + аминогликозид (при МИК меропенема $\leq 8$ мг/л или неизвестном уровне резистентности к карбапенемам)<br>Карбапенемы (высокие дозы меропенема) + полимиксины (при резистентности к аминогликозидам)<br>Полимиксины + фосфомицин<br>В отсутствие металло-бета-лактамаз у больных в стабильном состоянии возможна монотерапия<br>• Цефтолозан/тазобактам<br>• Цефтазидим/авибактам |
| Комментарии             | Цефтазидим-авибактам и цефтолозан-тазобактам применяются только при наличии к ним чувствительности                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

колистина при пневмонии, вызванной карбапенем-резистентной синегнойной палочкой. Подробнее информация о такой сочетанной терапии изложена выше в разделе, посвященном лечению ацинетобактерных инфекций.

Целенаправленная терапия инфекции, вызванной карбапенем-резистентной *P. aeruginosa*, по мнению большинства специалистов должна включать новые ингибитор-защищенные цефалоспорины — цефтолозан-тазобактам или цефтазидим-авибактам, которые при нетяжелых инфекциях и отсутствии ферментов металло-бета-лактамаз могут применяться в монотерапии.

Обладающий антисинегнойной активностью препарат из группы монобактамов — азтреонам — может использоваться не только в терапии синегнойных инфекций при наличии к нему чувствительности, но и в комбинированной терапии инфекций, вызванных карбапенем-резистентными синегнойными палочками или энтеробактериями, ввиду его активности в отношении металло-бета-лактамаз (напр., NDM1).

При тяжелых инфекциях, сепсисе, неэффективности монотерапии, медленном ответе на лечение и в группах высокого риска летального исхода (напр., больные с нейтропенией) комбинация двух препаратов с антисинегнойной активностью (а при карбапенем-резистентных возбудителях — препаратов, активных в отношении того или иного механизма резистентности) обязательна [29].

По мнению специалистов в области антимикробной терапии, аминогликозиды не следует использовать в мо-

нотерапии, особенно, при синегнойной инфекции, так как имеется повышенный риск нефротоксичности, а сывороточные концентрации аминогликозидов, требуемые для адекватной пенетрации в легкие, недостаточны [30].

При высоком риске летального исхода, септическом шоке и нейтропении, в связи с высокой бактериальной нагрузкой некоторые авторы допускают применение комбинированной терапии не только с включением аминогликозида, но и даже фторхинолона с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин) при наличии чувствительности последнего *in vitro*. Данная терапия может быть прекращена при разрешении септического шока [31].

## ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ КАРБАПЕНЕМ-РЕЗИСТЕНТНЫМИ ЭНТЕРОБАКТЕРИЯМИ, ВКЛЮЧАЯ *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Комбинированная терапия при тяжелых инфекциях и бактериемии, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями (в том числе *K. pneumoniae*) улучшает выживаемость [32, 33].

Если энтеробактерии резистентны к эртапенему, но чувствительны к меропенему (при отрицательном тесте на карбапенемазы или его отсутствии) допускается назначение меропенема. Если тест на карбапенемазы положительный, то даже при наличии чувствительности к меропенему, данный препарат не назначают вообще или назначают в комбинациях, о которых будет сказано ниже [22].

Цефтазидим-авибактам — альтернатива меропенему при эртапенем-резистентном, меропенем-чувствительном штамме энтеробактерий. В то же время экспертный совет IDSA рекомендует оставлять цефтазидим-авибактам для случаев резистентности ко всем карбапенемам.

Если подтверждена продукция карбапенемазы, то лечение должно проводиться цефтазидимом-авибактамом, независимо от МИК меропенема.

Цефтазидим-авибактам активен в монорежиме при карбапенемазах OXA-48 и KPC.

В случае подтвержденной продукции металло-бета-лактамаз (напр., NDM) комбинацией выбора является цефтазидим-авибактам и азтреонам.

При интра-абдоминальных инфекциях возможно использовать тигециклин, однако при назначении его в монорежиме предпочтительны высокие дозы тигециклина, не разрешенные инструкцией к препарату.

По мнению экспертов IDSA при инфекциях, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями, терапии полимиксинами, а также комбинаций препаратов, лучше избегать из-за более высокой смертности и нефротоксичности [22]. Однако, по нашему мнению, нельзя исключить, что более высокая смертность и токсичность при использовании полимиксинов и комбинаций препаратов могла быть обусловлена более тяжелым контингентом включенных в исследование больных.

Сводные данные по лечению инфекций, вызванных карбапенем-резистентными энтеробактериями, представлены в табл. 7. Учитывая, что среди энтеробактерий велика распространенность карбапенемаз и они хорошо изучены, в этой таблице мы также приводим рекомендации по лечению карбапенем-резистентных энтеробактерий в зависимости от их молекулярно-генетических особенностей.

### КАРБАПЕНЕМ-СБЕРЕГАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ. НОВЫЕ ИНГИБИТОР-ЗАЩИЩЕННЫЕ ЦЕФАЛОСПОРИНЫ

Как уже было сказано выше, карбапенемы лежат в основе большинства комбинаций по лечению инфекций, вызванных мультирезистентными грамотрицательными микроорганизмами. Однако пугающее распространение карбапенем-резистентных штаммов способствовало поиску схем карбапенем-сберегающей терапии.

С этой целью в настоящее время используют новые ингибитор-защищенные цефалоспорины — цефтазидим-авибактам, цефтолозан-тазобактам.

Сравнение спектра действия цефтолозана-тазобактама и цефтазидима-авибактама представлено в табл. 8.

Цефтазидим-авибактам имеет спектр активности, как у цефтазидима (активен против энтеробактерий и синегнойной палочки), но добавление авибактама расширяет его спектр в отношении резистентных штаммов, продуцирующих определенные бета-лактамазы [34].

В исследовании Alatoom et al. (2017) цефтазидим-авибактам *in vitro* был активен против 29%, 80% и 5% изолятов энтеробактерий, продуцирующих NDM-1; OXA-48 и NDM-1/OXA-48, соответственно, в сравнении с 21% ( $p = 0,245$ ), 13% ( $p = 0,0028$ ) и 0% ( $p > 0,05$ ), соответственно, для цефтолозана-тазобактама. Количество изолятов *P. aeruginosa*, в отношении которых были активны цефтазидим-авибактам и цефтолозан-тазобактам, составляли 94% и 97%, соответственно ( $p > 0,05$ ) [34].

В последние несколько лет на фоне растущей частоты применения новых ингибитор-защищенных цефалоспоринов (наряду с присущей им резистентностью к продуцентам металло-бета-лактамаз) стала нарастать резистентность среди микроорганизмов, продуцирующих сериновые карбапенемазы. Так, причиной резистентности к цефтазидиму-авибактаму стало возникновение мутация гена *blaKPC* с образованием KPC-2, KPC-3 и др., в отношении которых цефтазидим-авибактам может быть не активен. Другой механизм резистентности у KPC-продуцентов — мутация белков пориновых каналов OmpK35, что препятствует проникновению цефтазидима-авибактама в клетку [35].

Мутации генов OXA-48, нарушение функции эффлюксных помп и проницаемости мембран у БЛРС-продуцирующих мутантных бактерий, индукция активности цефалоспоринолизина AmpC также вносят свой вклад в резистентность к цефтазидиму-авибактаму [35].

**Таблица 7. Сводные литературные данные по целенаправленной терапии тяжелых инфекций, сепсисом/септическим шоком, возбудителями которых являются карбапенем-резистентные энтеробактерии, включая *Klebsiella pneumoniae* [10, 11, 15, 21, 22, 24].**

| Схемы лечения                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| При наличии резистентности к карбапенемам и отсутствии данных о механизмах резистентности |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Комбинированная терапия                                                                   | Цефтазидим/авибактам + аминогликозид<br>Цефтазидим-авибактам + колистин<br>Цефтазидим-авибактам + фосфомицин<br>Полимиксин + фосфомицин<br>Полимиксин + тигециклин (кроме бактериемии)<br>Полимиксин + тигециклин + фосфомицин<br>Карбапенемы (высокие дозы меропенема) могут быть включены в схемы лечения в максимальных суточных дозах в виде продленной инфузии, если МИК меропенема $\leq 8$ мг/л (см. ниже).<br>Монотерапия — у стабильных пациентов (при отсутствии металло-бета-лактамаз):<br>• Цефтазидим/авибактам |
| Если Меропенем МИК $\leq 8$ мкг/мл                                                        | Карбапенемы (высокие дозы меропенема) + аминогликозид<br>Карбапенемы (высокие дозы меропенема) + полимиксины<br>Карбапенемы (высокие дозы меропенема) + фосфомицин<br>Карбапенемы (высокие дозы меропенема) + тигециклин (высокие дозы) — кроме бактериемии                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Меропенем МИК $> 8$ мкг/мл                                                                | Полимиксины + аминогликозид + тигециклин (высокие дозы)<br>Полимиксины + фосфомицин + тигециклин (высокие дозы)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Если штамм резистентен к полимиксинам или пан-резистентный штамм                          | Аминогликозид + тигециклин<br>Аминогликозид + фосфомицин (в соответствии с чувствительностью)<br>Возможно добавление любого препарата, к которому имеется чувствительность.<br>Включение карбапенемов возможно при учете МИК.<br>В исследованиях была показана чувствительность режима меропенем + эртапенем (при полимиксин-резистентных энтеробактериях)                                                                                                                                                                   |
| В зависимости от вида карбапенемаз                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Схемы первого выбора                                                                      | KPC + OXA-48<br>Цефтазидим/авибактам + аминогликозид<br>Цефтазидим/авибактам + полимиксин<br>Цефтазидим-авибактам + фосфомицин<br>Монотерапия — у стабильных пациентов:<br>• Цефтазидим/авибактам                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                           | NDM-1 + OXA48<br>Цефтазидим-авибактам + азтреонам                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                                                                           | Металло-бета-лактамазы (напр., NDM-1)<br>Полимиксин<br>плюс 1 или 2 из нижеследующих препаратов:<br>• Фосфомицин<br>• Тигециклин<br>• Любой из активных <i>in vitro</i> препаратов                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

Что касается цефтолозана-тазобактама, то одним из механизмов развития к нему резистентности у *P. aeruginosa* была мутация AmpC цефалоспорины, более того имеются случаи развития резистентности в процессе лечения инфекции [36, 37].

По неопубликованным данным в 2020–2022 гг. в процессе микробиологического мониторинга, проводимого в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, было выявлено, что частота резистентных к цефтазидиму-авибактаму *E. coli* составляла — 2–8%, *K. pneumoniae* — 7–21%, *P. aeruginosa* — 16–12%. Аналогичные цифры для цефтолозана-тазобактама в тот же период времени составили для *E. coli* — 17–22%, *K. pneumoniae* — 53–72%, *P. aeruginosa* — 11–3%. К сожалению, полученные данные по резистентности к этим двум препаратам не были соотнесены с данными молекулярно-генетических исследований.

Полученные в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина данные близки к результатам определения чувствительности 17456 изолятов Enterobacterales и 4665 изолятов *P. aeruginosa* проанализированных в 2018–2020 гг. в Институте антимикробной терапии (г. Смоленск Россия). На этом огромнейшем материале было показано, что чувстви-

тельность к цефтазидиму-авибактаму проявляли 91% всех исследованных энтеробактерий и 66,9% *P. aeruginosa*. Выявленные в динамике изменения уровня резистентности к цефтазидиму-авибактаму, по мнению авторов, могут отражать тенденции постепенного роста распространенности металло-бета-лактамаз [38].

Что касается клинической активности, то цефтазидим-авибактам демонстрировал более высокую активность в сравнении с имеющимися другими антимикробными препаратами в лечении инфекций, вызванных продуцирующими КРС *K. pneumoniae* у тяжелых пациентов на фоне ИВЛ [39, 40].

Международные рекомендации, изложенные, в частности, в европейском гайдлайне (ESCMID) по лечению MDR/XDR *P. aeruginosa*, рекомендуют использовать цефтолозан-тазобактам, а изданные в США рекомендации — с той же целью рекомендуют использовать оба препарата — цефтолозан-тазобактам и цефтазидим-авибактам.

Интересным в работе Burastero et al. (2020) показалось упоминание об активности цефтазидима-авибактама в комбинации с азтреономом при тяжелых инфекциях, вызванных *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia* [40].

**Таблица 8.** Сравнение цефтолозана-тазобактама и цефтазидима-авибактама ([34], модифицировано).

|                                               | Цефтолозан-тазобактам                                                                                                                                                             | Цефтазидим-авибактам                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Активность против грам-отрицательных бактерий | <i>E. coli</i> ,<br><i>Klebsiella oxytoca</i> ,<br><i>Klebsiella pneumoniae</i> ,<br><i>Proteus mirabilis</i> ,<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i> ,<br><i>Enterobacter cloacae</i> | <i>E. coli</i> ,<br><i>Klebsiella oxytoca</i> ,<br><i>Klebsiella pneumoniae</i> ,<br><i>Proteus mirabilis</i> ,<br><i>Pseudomonas aeruginosa</i> ,<br><i>Enterobacter cloacae</i> ,<br><i>Enterobacter aerogenes</i> ,<br><i>Citrobacter koseri</i> ,<br><i>Citrobacter freundii</i> |
| Активность против грам-положительных бактерий | <i>Streptococcus anginosus</i> ,<br><i>Streptococcus constellatus</i> ,<br><i>Streptococcus salivarius</i>                                                                        | NA                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Антиаэробная активность                       | <i>Bacteroides fragilis</i>                                                                                                                                                       | NA                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Активность против бета-лактамаз               |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Класс А (TEM, SHV, CTX-M, KPC, GES)           | Вариабельная активность (не активен против карбапенемаз)                                                                                                                          | Активен, включая карбапенемазы (KPC)                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Класс В (NDM, VIM, IMP)                       | Не активен                                                                                                                                                                        | Не активен                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Класс С (AmpC)                                | Вариабельная активность                                                                                                                                                           | Активен                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Класс D (OXA)                                 | Активен в отношении БЛРС, но не активен против карбапенемаз OXA-типа                                                                                                              | Вариабельная активность                                                                                                                                                                                                                                                              |

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Универсального режима лечения сепсиса не существует.

Противоречивые результаты и выводы исследований объясняются разным дизайном исследований, различиями в отношении характеристик пациентов, тяжестью инфекций, различиями в инфекционных очагах и этиологических агентах.

Оптимальный выбор антибиотиков зависит и должен базироваться на эпидемиологических данных по резистентности микроорганизмов в клинике, оценке индивидуальных факторов риска наличия резистентной микрофлоры, анализе предыдущих госпитализаций и курсов антимикробной терапии [4].

Эмпирическая комбинированная терапия однозначно рекомендована при тяжелом сепсисе и септическом шоке, особенно у пациентов с нейтропенией и/или с высоким риском инфицирования мультирезистентными штаммами.

Максимально перекрывающая весь спектр возможных возбудителей, комбинированная АБТ увеличивает вероятность проведения адекватного лечения.

Однако, нельзя забывать о том, что тезис «Чем шире, тем лучше» не совсем правилен, как с точки зрения стратегии контроля антибиотикотерапии, так в отношении конкретного пациента. Более того, возможность проведения АБТ с учетом механизмов резистентности позволяет в определенных ситуациях использовать новые ингибитор-защищенные цефалоспорины в монотерапии.

Таким образом, правильным подходом при лечении сепсиса является использование антибиотиков в том количестве, сколь необходимо, и столь мало, насколько это возможно.

Кроме того, необходимо на основе общих рекомендаций переходить к персонализированной терапии пациентов, используя для этого мультидисциплинарный подход к выбору лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

- Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Kievlan DR, Colombara DV, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017 : analysis for the Global Burden of Disease Study// *Lancet* 2020 ; 395 : 200–11. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7).
- Rosolem MM, Rabello LSCF, Lisboa T, Caruso P, Costa RT, Leal JVR, et al. Critically ill patients with cancer and sepsis : Clinical course and prognostic factors// *J Crit Care* 2012 ; 27 : 301–307 <https://doi.org/10.1016/j.jcrr.2011.06.014>.
- Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnson J, Weiss RV, Qualy RL, et al. Hospitalized cancer patients with severe sepsis : analysis of incidence, mortality, and associated costs of care// *Crit Care* 2004 ; 8 : R291–R-298 <https://doi.org/10.1186.cc2893>.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign : international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021// *Intensive Care Med* 2021 ; 47 : 1181–1247 <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
- Sung Ming Jung, Youn Jung Kim, Seung Mok Ryoo, Chang Hwan Sohn, Dong Woo Seo, Kyong Soo Lim, et al. Cancer patients with neutropenic septic shock : etiology and antimicrobial resistance// *Korean J Intern Med* 2020 ; 35 : 979–987. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018/306>.
- Long Yang, Yue Lin, Yunyu Wang, Jianmei Song, Bing Wei, Xiangqun Zhang, et al. Comparison of Clinical Characteristics and Outcomes Between Positive and Negative Blood Culture Septic Patients : A Retrospective Cohort Study// *Infection and Drug Resistance* 2021 ; 14 : 4191–4205 <https://doi.org/10.2147/IDR.S334161>.
- Багирова Н.С. Бактериemia истинная ложная : значение критериев оценки клинической значимости положительной гемокультуры// *Клиническая лабораторная диагностика* 2015 ; 60 (8) : 55–61.
- Ramos-Castaneda JA, Ruano-Ravina A, Barbosa-Lorenzo R, Paillier-Gonzalez JE, Saldana-Campos JC, Salinas DF, et al. Mortality due to KPC-carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* infections : Systematic review and meta-analysis// *J J Infect* 2018 ; 76 : 438–448 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2018.02.007>.
- Andria N, Henig O, Kotler O, Domchenko A, Oren I, Zuckerman T, et al. Mortality burden related to infection with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria among haematological cancer patients : a retrospective cohort study// *J Antimicrob Chemother* 2015 ; 70 : 3146–3153 <https://doi.org/10.1093/jac/dkv218>.
- Белобородов ВБ, Голощапов ОВ, Гусаров ВГ, Дехнич АВ, Замятин МН, Зубарева НА, и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов (обновление 2022).
- Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум»// *Вестник анестезиологии и реаниматологии*, 2022, т. 19, № 2 : 84–114. <http://doi.org/10.21292-5658-2022-19-2-84-114>.
- Яковлев СВ, Суворова МП, Быков АО. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями : эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии// *Антибиотики и химиотерапия*, 2020 ; 65, 5–6 : 41–69. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69>.
- Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance// *Clin Microbiol Infect* 2016 ; 22 : 416–422. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2015.12.002>.
- Teillant A, Gandra S, Barter D, Laxminarayan R. Potential burden of antibiotic resistance on surgery and cancer chemotherapy antibiotic prophylaxis in the USA : a literature review and modeling study// *Lancet Infect Dis* 2015 ; 15 : 1429–37. [https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(15\)00270-4](https://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(15)00270-4).
- Harris PNA, Tambyah PA, Lye DC, Mo Y, Lee TH, Yilmaz M. et al. Effect of piperacillin-tazobactam vs meropenem on 30-day mortality for patients with *E. coli* or *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection and ceftriaxone resistance : a randomized clinical trial.// *JAMA* 2018 ; 320 : 984–94 <https://doi.org/10.1001/jama.2018.12163>.
- Al Salman J, Al Dabal L, Bassetti M, Alfouzan WA, Al Maslamani M, Alraddadi B, et al. Management of infections caused by WHO critical priority Gram-negative pathogens in Arab countries of the Middle East : a consensus paper// *Intern J Antimicrob Agents* 2020, 56 : 106104. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106104>.
- Chopra T, Marchaim D, Veltman J, Johnson P, Zhao JJ, Tansek K, et al. Impact of cefepime therapy on mortality among patients with bloodstream infections caused by extended spectrum  $\beta$ -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli*// *Antimicrob Agents Chemother* 2012 ; 56 : 3936–42 <https://doi.org/10.1128/AAC.05419-11>.
- Sheu C-C, Lin S-Y, Chang YT, Lee CY, Chen Y-H, Hsueh P-R. Management of infections caused by extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing Enterobacteriaceae : current evidence and future prospects. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2018 ; 16 : 205–18. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1436966>.
- Shields RK, Chen L, Cheng S, Chavda KD, Press EG, Snyder A, et al. Emergence of ceftazidime-avibactam resistance due to plasmid-borne blaKPC-3 mutations during treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections// *Antimicrob Agents Chemother* 2017 ; 61 (3) : e02097–16 <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx101>.
- Сухорукова МВ, Эдельштейн МВ, Иванчик НВ и др. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов Enterobacterales в стационарах России : результаты многоцентрового эпидемиологического исследования

- «МАРАФОН 2015–2016» // *Клин Микробиол Антимикроб Химиотерапия*, 2019, т. 21, № 2, с. 147–159 <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.147-159>.
20. Chang-Seop Lee, Yohei Doi. Therapy of Infections due to Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens // *Infect Chemother* 2014 ; 46 (3) : 149–164 <https://dx.doi.org/10.3947/ic.2014.46.3.149>.
  21. Paul M, Carrara E, Retamar P, Tangden T, Bitterman T, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine) // *Clin Microbiol Infection*, 2022 ; 28 : 521–547. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>.
  22. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance // *CID*, 2021 ; 72 : e169–e183. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1478>.
  23. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of AmpC  $\beta$ -Lactamase-Producing Enterobacterales, Carbapenem-Resistant *Acinetobacter Baumannii*, and *Stenotrophomonas maltophilia* Infections // *CID*, 2022 ; 74 : 2089–2114. <https://doi.org/cid/ciab1013>.
  24. Chen Len Sy, Pao-Yu Chen, Chun-Wen Cheng, Ling-Ju Huang, Ching-Hsun Wang, Tu-Hsuan Chang, et al. Recommendations and guidelines for the treatment of infections due to multidrug resistant organisms // *J Microbiol Immunol Infection*, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.02.001>.
  25. Weiner-Lastinger JM, Abner S, Edwards JR et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with adult healthcare – associated infections : summary of data reported to the National Health Safety Network, 2015–2017. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2020 ; 41 : 1–18 <https://doi.org/10.1017/ice.2019.296>.
  26. Kanafani ZA, Kanj SS, Bloom A, editor. *Acinetobacter infection : treatment and prevention*. UpToDate, 2019. Available at : <https://www.uptodate.com/contents/acetobacter-infection-treatment-and-prevention/print> [accessed 10 August 2020].
  27. Shortridge D, Gales AC, Streit JM et al. Geographic and temporal patterns of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* over 20 years from the SENTRY antimicrobial surveillance program, 1997–2016. // *Open Forum Infect Dis* 2019 ; 6 : S63–8. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy343>.
  28. Tofas P, Samarkos M, Piperaki E-T, Kosmidis C, Triantafillopoulou ID, Kotsopoulou M, et al. *Pseudomonas aeruginosa* bacteraemia in patients with hematologic malignancies : risk factors, treatment and outcome. // *Diagn Microbiol Infect Dis* 2017 ; 88 : 335–41 <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2017.05.003>.
  29. Kanj SS, Sexton DJ. Principles of antimicrobial therapy of *Pseudomonas aeruginosa* infections. UpToDate, 2019. Available at : <https://www.uptodate.com/contents/principles-of-antimicrobial-therapy-of-pseudomonas-aeruginosa-infections> [accessed 10 August 2020].
  30. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Gueri B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. // *Drugs Context* 2018 ; 7 : 212527. <https://doi.org/10.7573/dic.212527>.
  31. Chou CC, Shen CF, Chen SJ, et al. Recommendations and guidelines for the treatment of pneumonia in Taiwan. *J Microbiol Immunol Infect* 2019 ; 52 : 172–99 <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2018.11.004>.
  32. Gutierrez-Gutierrez B, Salamanca E, de Cuero M, Hsueh P-R, Viale P, Pano-Pardo JR, et al. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT) : a retrospective cohort study. // *Lancet Infect Dis* 2017 ; 17 : 726–34. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30228-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30228-1).
  33. Quale J, Spelman D. Overview of carbapenemase-producing Gram-negative bacilli. UpToDate, 2018. Available at : <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-carbapenemase-producing-gram-negative-bacilli#> [accessed 10 August 2020].
  34. Alatoom A, Elsayed H, Lawlor K, AbdelWareth L, El-Lababidi R, Cardona L, et al. Comparison of antimicrobial activity between ceftolozane-tazobactam and ceftazidime-avibactam against multidrug-resistant isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and *Pseudomonas aeruginosa* // *Intern J Inf Dis* 2017 ; 62 : 39–43 <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.06.007>.
  35. Luyim Xiong, Xueting Wang, Yuan Wang, Wei Yu, Yanzi Zhou, Xiaohui Chi et al. Molecular mechanisms underlying bacterial resistance to ceftazidime/ avibactam / *WIREs Mech Dis* 2022 ; e1571. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1571>.
  36. Fernandez-Esgueva M., Lopez-Calleja A.I., Mulet X., Fraile-Ribot P.A., Cabot G., Huarte R., et al. Characterization of AmpC  $\beta$ -lactamase mutations of extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates that develop resistance to ceftolozane/ tazobactam during therapy // *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2020 ; 38 (10) : 474–478 <https://doi.org/10.1016/j.eimce.2020.01.015>.
  37. Plant A.J., Dunn A., Porter R.J. Ceftolozane-tazobactam resistance induced in vivo during the treatment of MDR *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia // *Exper Rev Anti-Infective Ther* 2018 ; 16 (5) : 367–368 <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1473079>.
  38. Эйдельштейн МВ, Склеенова ЕЮ, Трушин ИВ, Кузьменков АЮ, Мартинович АА, Шек ЕА, и др. Оценка чувствительности клинических изолятов Enterobacterales и *Pseudomonas aeruginosa* к цефтазидиму-авибактаму в России (по данным локальных микробиологических лабораторий). *KMAX*, 2021, т. 23, № 3 ; с. 264–278. <https://10.36488/cmasc.2021.3.264-278>.
  39. Tsolaki V, Mantzarlis K, Mpakalis A, et al. Ceftazidime-Avibactam to Treat Life-Threatening Infections by Carbapenem-Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2020 ; 64 : e02320–19 <https://doi.org/10.1128/AAC.02320-19>.
  40. Burastero GJ, Orlando G, Santoro A, Menozzi M, Franceschini E, Bedini A, et al. Ceftazidime-Avibactam in Ventilator-Associated Pneumonia Due to Difficult-to-Treat Non-fermenter Gram-Negative Bacteria in COVID-19 Patients : A Case Series and Review of the Literature // *Antibiotics* 2022 ; 11 : 1007. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11081007>.