

Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии

*С. В. ЯКОВЛЕВ¹, М. П. СУВОРОВА¹, А. О. БЫКОВ²

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

² Российский национальный исследовательский университет им. Н. И. Пирогова, Москва

Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Enterobacterales*: Epidemiology, Clinical Significance, and Possibilities for Antibiotic Therapy Optimization

*S. V. YAKOVLEV¹, M. P. SUVOROVA¹, A. O. BYKOV²

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Устойчивость бактерий порядка *Enterobacterales* к карбапенемам может быть реализована разными механизмами, но наиболее распространённый — ферментативный, связанный с продукцией карбапенемаз. Карбапенемазы энтеробактерий характеризуются большим разнообразием; они представлены в трёх классах бета-лактамаз. Наиболее известные карбапенемазы относятся к классам А (ферменты KPC, GES), D (OXA-48) и В (металлоэнзимы NDM, VIM, IMP). Приводятся подробные их клинико-микробиологические характеристики, а также рекомендации по детекции. Карбапенемазы распространены повсеместно, в работе обсуждаются географические особенности распространения карбапенемаз в разных регионах мира; в России наибольшее распространение получили ферменты OXA-48 и NDM. Обсуждается клиническое значение карбапенемаз и факторы риска этих инфекций, к которым относятся: 1) предшествующая терапия карбапенемами; 2) высокий уровень карбапенемаз в отделении; 3) колонизация кишечника карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями; 4) поездка в регион с высокой распространённостью карбапенемаз (4-й и 5-й эпидемиологический уровень). Обсуждаются возможности антибактериальной терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, детально разбираются клинико-фармакологические характеристики антибиотиков (цефтазидим/авибактам, азтреонам, карбапенемы, полимиксины, тигециклин, фосфомицин), их эффективность и схемы терапии. Приводятся актуальные клинические данные, показывающие эффективность цефтазидима/авибактама в монотерапии при инфекциях, вызванных продуцентами карбапенемаз OXA-48 и KPC. Обсуждаются тактические вопросы ведения таких пациентов. Представлены алгоритмы эмпирической и целенаправленной терапии инфекций, вызванных карбапенемостойчивыми энтеробактериями.

Ключевые слова: карбапенемазы; *Enterobacterales*; резистентность; устойчивость к карбапенемам; полирезистентные бактерии; факторы риска карбапенемаз; карбапенемы; цефтазидим/авибактам; азтреонам; полимиксины; тигециклин; фосфомицин; комбинированная терапия.

The resistance of *Enterobacterales* to carbapenems can be realized by different mechanisms, but the most common one is enzymatic, associated with the production of carbapenemases. Carbapenemases of enterobacteria are characterized by a wide variety; they are represented in three classes of beta-lactamases. The most well-known carbapenemases belong to classes A (KPC, GES enzymes), D (OXA-48), and B (metalloenzymes — NDM, VIM, IMP). Detailed clinical and microbiological characteristics of carbapenemases are given, as well as recommendations for their detection. Carbapenemases are widespread, and the paper discusses the geographical distribution of carbapenemases in different regions of the world; OXA-48 and NDM are the most widely distributed enzymes in Russia. The clinical significance of carbapenemases and risk factors for these infections are discussed, which include: 1) previous carbapenem therapy; 2) high levels of carbapenemases in the Department; 3) colonization of the intestine with carbapenemase-producing enterobacteria; 4) traveling to regions with a high prevalence of carbapenemases (4th and 5th epidemiological levels). The possibilities of antibacterial therapy of infections caused by carbapenem-resistant enterobacteria are discussed, the clinical and pharmacological characteristics of different antibiotics (ceftazidime/avibactam, aztreonam, carbapenems, polymyxins, tigecycline, fosfomycin), their effectiveness and treatment options are analyzed in detail. Current clinical data showing the effectiveness of ceftazidime/avibactam monotherapy for infections caused by carbapenemase producers OXA-48 and KPC are presented. Practical issues of management of such patients are discussed. Algorithms for empirical and targeted therapy of infections caused by carbapenem-resistant enterobacteria are presented.

Keywords: carbapenemases; *Enterobacterales*; resistance; carbapenem resistance; multidrug-resistant bacteria; risk factors for carbapenemases; carbapenems; ceftazidime/avibactam; aztreonam; polymyxins; tigecycline; fosfomycin; combination therapy.

© Коллектив авторов, 2020

*Адрес для корреспонденции: 115446, Москва, Коломенский проезд 4, ГКБ им. С. С. Юдина, кафедра госпитальной терапии №2 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова

Глобальная проблема антибиотикорезистентности

Рост устойчивости возбудителей инфекций человека к антибиотикам — это глобальная медицинская проблема XXI века во всем мире. Впервые устойчивость к антибиотикам отмечена вскоре после начала применения антибиотиков, в частности, уже через 4 года выявлены штаммы стафилококка, резистентные к пенициллину. В последующем стали регистрироваться грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, устойчивые к другим классам антибиотиков.

Однако реальную угрозу резистентности и снижение эффективности антибиотиков стали обсуждать в конце 90-х годов прошлого века, когда широкое распространение в стационарах и, прежде всего, отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) получили энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и устойчивые к цефалоспорином.

Первое описание БЛРС относится к 1979 г. [1]. В России БЛРС впервые были выявлены в 1998 г. [2], однако уже в те годы в некоторых стационарах >90% штаммов *Klebsiella* spp. демонстрировали устойчивость к цефалоспорином III поколения [3]. Последующие исследования показали, что распространённость БЛРС в стационарах России была более высокой по сравнению с другими странами [4]. Распространённость БЛРС-продуцентов в различных ОРИТ РФ составляла от 10 до 92% (в среднем 52%), наиболее часто БЛРС выявляли у *Klebsiella* spp. (в 81%) и *Escherichia coli* (в 50%) [5], в последующем они стали регистрироваться у других *Enterobacteriales*.

К другим распространённым бета-лактамазам относятся цефалоспорины класса C — AmpC. Эти бета-лактамазы кодируются геном, локализуемым в хромосомах, поэтому, в отличие от плазмидных БЛРС, обычно не передаются другим энтеробактериям. В то же время они характеризуются индуцибельностью и гиперпродукцией, возникающей на фоне лечения. С феноменом гиперпродукции может быть связана недостаточная эффективность цефалоспоринов III поколения или рецидивы инфекции при применении этих препаратов. Наиболее частыми гиперпродуцентами AmpC бета-лактамаз являлись *Enterobacter* spp., *Serratia marcescens* [6], в последующие годы они стали выявляться у других энтеробактерий, в т. ч. *Klebsiella* spp.

Продуценты БЛРС способны гидролизовать все цефалоспорины, а продуценты AmpC — все, кроме цефепима. Энтеробактерии — продуценты цефалоспоринов обычно характеризуются ассоциированной устойчивостью к другим классам антибиотиков — аминогликозидам и фторхинолонам, то есть относятся к полирезистентным, или MDR

(multiple-drug resistant) возбудителям. В то же время продуценты БЛРС и AmpC сохраняют полную чувствительность к карбапенемам. По данным многоцентрового исследования ЭРГИНИ [7], распространённость нозокомиальных инфекций в Российских стационарах составила 7,6%, причём самыми частыми возбудителями были представители *Enterobacteriales* (40,8%), среди них — *Klebsiella pneumoniae* — 19,6%, *Escherichia coli* — 12,2%, *Proteus mirabilis* — 4,5%, *Enterobacter* spp. — 1,9%, другие — 2,6%. Доля штаммов *K.pneumoniae*, *E.coli* и *P.mirabilis*, нечувствительных к цефалоспорином, составила, соответственно, 95,1, 60,5 и 78,6%.

Клиническое значение устойчивости энтеробактерий к цефалоспорином было показано нами в исследовании АСЭТ [8]: в половине случаев неадекватность стартовой эмпирической терапии нозокомиальных инфекций в ОРИТ была связана с устойчивыми к цефалоспорином энтеробактериями, при этом карбапенемы проявляли наибольшую эффективность в лечении таких инфекций.

Таким образом, в ранние 2000-е годы сложилась ситуация, при которой карбапенемы стали рассматриваться как самые надёжные антибиотики при эмпирической терапии тяжёлых инфекций в стационаре. В различных клинических рекомендациях карбапенемы стали позиционироваться как препараты 1-й линии эмпирической терапии сначала при нозокомиальных инфекциях, а затем, когда цефалоспорины вышли за пределы стационаров и стали выделяться у внебольничных возбудителей, и при внебольничных инфекциях с факторами риска полирезистентных возбудителей [9, 10]. Это закономерно сопровождалось увеличением потребления карбапенемов, и как следствие — появлением и селекцией грамотрицательных бактерий, устойчивых к карбапенемам.

Устойчивость энтеробактерий к карбапенемам: эпидемиология и клиническое значение

Впервые карбапенемазы у энтеробактерий были выявлены в середине 90-х годов прошлого века, когда были описаны несколько типов таких ферментов: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), Verona integron-encoded metallo-beta-lactamase (VIM), the oxacillinase-type beta-lactamase (OXA-48) [11]. Они характеризовались разными химико-биологическими свойствами, но их объединяло одно общее качество — способность гидролизовать карбапенемы, наряду с другими бета-лактамами. Кроме того, определенное беспокойство вызывал тот факт, что гены продукции карбапенемаз локализовались на подвижных генетических элементах — плазмидах, что позволяло допустить их возможность быстрого межвидового распространения среди представителей *Enterobacteriales* [12].

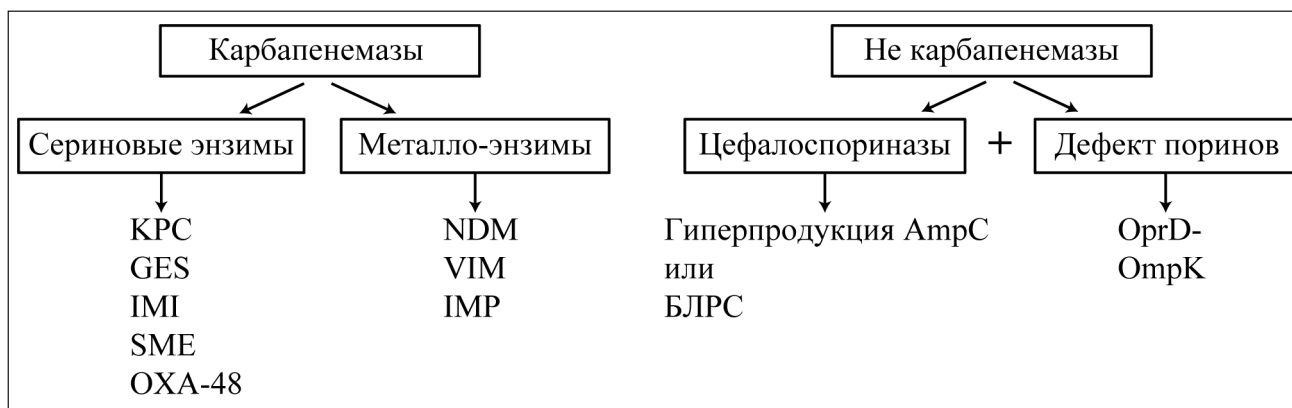


Рис. 1. Механизмы устойчивости *Enterobacteriales* к карбапенемам.

Однако наибольшая тревога за судьбу антибиотиков прозвучала в 2010 г., когда впервые была детально описана New Delhi metallo-beta-lactamase 1 (NDM-1) [13], а вскоре она была выявлена в Исландии, Норвегии и других странах Европы [14]. *K.pneumoniae*, продуцирующая NDM карбапенемазу, характеризовалась устойчивостью к большинству известных антибиотиков и относилась к XDR бактериям (eXtremely-Drug Resistant). Примерно с этого времени стало наблюдаться глобальное экстенсивное распространение известных карбапенемаз в стационарах всех регионов мира, что позволило экспертам ВОЗ высказать реальное опасение о возможном наступлении «постантибиотической эры» из-за крайне ограниченных опций эффективной терапии таких инфекций [15]. Центры по контролю заболеваемости США (CDC) сообщили, что в 2013 г. в стационарах страны ежегодно наблюдалось более 9000 случаев инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями (CRE), и включили этих возбудителей в три самых опасных современных антибиотикорезистентных возбудителей инфекций [16].

Устойчивость *Enterobacteriales* к бета-лактамам антибиотикам может быть реализована разными механизмами (рис. 1). Наиболее частым является ферментативный механизм, связанный с продукцией карбапенемаз. Наряду с этим, возможны не карбапенемазные механизмы устойчивости, например, связанные с дефектом пориновых каналов, в результате чего происходит нарушение проникновения карбапенемов в периплазматическое пространство, где расположена мишень для этих антибиотиков — пенициллинсвязывающие белки. Этот механизм включает модификацию экспрессии порина или изменения в порин-кодирующем гене, что приводит либо к полной потере поринового канала, либо к его дефекту [17]. Например, нарушение регуляции гена, кодирующего OprD порин или изменение экспрессии OmpK35 и OmpK36 *K.pneumoniae*

приводит к высокому уровню устойчивости к эртапенему [18]. Чаще всего не карбапенемазная устойчивость *Enterobacteriales* к карбапенемам связана не с одним, а комбинацией нескольких механизмов устойчивости. Известно, что карбапенемы не гидролизуются цефалоспориноазами БЛРС или AmpC, однако когда наблюдается гиперпродукция AmpC или продукция БЛРС группы СТХМ в сочетании с дефектом пориновых каналов, это сопровождается устойчивостью к карбапенемам, в том числе высокого уровня [18, 19]. В то же время эффлюксный механизм устойчивости к карбапенемам не характерен для *Enterobacteriales* и встречается в основном у неферментирующих грамотрицательных бактерий [18].

Классификация бета-лактамаз энтеробактерий приведена в табл. 1 [20]. Все известные бета-лактамазы относятся к четырём классам Ambler. Активный центр бета-лактамаз классов А, С и D представлен сериновой аминокислотой, поэтому они называются сериновыми; в активный центр бета-лактамаз класса В входит атом цинка, поэтому они называются металло-бета-лактамазами (MBL). Карбапенемазы имеются среди бета-лактамаз классов А, В и D; бета-лактамазы класса С представлены исключительно хромосомными цефалоспориноазами, но некоторые гены ферментов ДНА и СМУ могут иметь плазмидную локализацию, а фермент СМУ-2 проявляет также небольшую карбапенемазную активность. Наибольшее количество типов карбапенемаз имеется в классе А — KPC, GES, IMI, NMC, NME. В классе В есть три клинически важные карбапенемазы — NDM, VIM, IMP. В классе D наибольшее распространение получила карбапенемаза OXA-48, хотя у энтеробактерий описаны и другие типы OXA карбапенемаз [21, 22].

В настоящее время карбапенемазопродуцирующие энтеробактерии распространены повсеместно. Между географическими регионами наблюдаются различия в распространении отдельных карбапенемаз.

Таблица 1. Классификация бета-лактамаз у *Enterobacterales* [20]

Молекулярный класс (Ambler)	Активный центр	Функциональная группа	Ферменты	
			Цефалоспорины	Карбапенемазы
A	Серин	2	PC1 TEM SHV CTX-M	KPC SME NME IMI GES
B	Металл (Zn ²⁺)	3	—	NDM VIM IMP SPM
C	Серин	1	AmpC type: CMY FOX DNA	—
D	Серин	2d	OXA-1, 10, 15	OXA-48 OXA-162 OXA-181

Примечание. Здесь и в табл. 3: * — концентрация интерферона альфа-2b в МЕ/мл.

Карбапенемазы класса А. Впервые описаны в 1990 г. у *Serratia marcescens*, а затем у других представителей *Enterobacterales*, у которых выявлены гены карбапенемаз (blaSME-1, blaNMC). Позже были описаны более редкие карбапенемазы класса А — IMI (IMIPenem-hydrolysing beta-lactamase), GES-2 (Guiana Extended-Spectrum two), SME (*Serratia marcescens* Enzymes). Наибольшее клиническое значение среди карбапенемаз класса А в настоящее время имеют ферменты KPC, впервые выявленные в 2001 г., которые были распространены исключительно на Восточном побережье США, преимущественно в Нью-Йорке. Сейчас KPC карбапенемазы являются самыми распространёнными в США — почти 50% от всех карбапенемаз [23]. В отличие от ранних карбапенемаз NMC и SME, гены KPC расположены на плазмидах, что определило их быстрое распространение сначала в Америке, а затем в других регионах мира. В настоящее время в Европе KPC карбапенемазы наиболее распространены в Средиземноморском регионе, особенно в Италии и Греции [24]. Именно в этих Европейских странах распространение KPC было расценено как эндемическое [25]. В России KPC карбапенемазы мало распространены, впервые описаны в Санкт-Петербурге [26] и там же в основном встречаются в последние годы [27].

Карбапенемазы класса D. Первичным хозяином карбапенемазы OXA-48 был микроорганизм *Shewanella xiamenensis*. В отличие от KPC, карбапенемазы класса D OXA-48 type не характерны для США и других стран Америки. В то же время эти карбапенемазы очень широко распространены в Европейских странах, включая Россию. Впервые фермент OXA-48 был выделен у *K.pneumoniae* в Турции в 2001 г. [28]. В настоящее время в Турции 92% CRE представлены *K.pneumoniae*, продуцирующей OXA-48 карбапенемазы, и здесь отмечен на-

ивысший, 5-й эпидемиологический уровень («эндемичная ситуация») [25, 29]. В Испании, Франции, Бельгии и Румынии OXA-48 широко распространены, и в этих странах наблюдается 4-й эпидемиологический уровень («межрегиональное распространение») [24]. В России OXA-48 является самой распространённой карбапенемазой (около 80% среди всех карбапенемаз) [27].

Карбапенемазы класса B относятся к металло-бета-лактамазам (MBL). Впервые ген MBL blaNDM-1 был выявлен у жителя Швеции, вернувшегося из Индии в 2007 г., у которого развилась инфекция мочевыводящих путей, вызванная *K.pneumoniae* [30]. Последующие исследования выявили широкое распространение NDM карбапенемаз в Индии, Пакистане и Бангладеш [13]. В Индии NDM у *Enterobacterales* является доминирующей карбапенемазой, которая выделяется не только от пациентов в стационаре, но и определяется в грунтовых водах, и даже водопроводной воде [31]. Наибольшую тревогу вызывает тот факт, что NDM карбапенемазы стали выделяются не только от больных пациентов, но и из кишечника здоровых лиц и могут быть причиной внебольничных инфекций [32]. В настоящее время NDM также широко распространены в Китае, а в Европейских странах — в Румынии, Польше и Дании, где характеризуется 4-й эпидемиологический уровень распространения. В России NDM карбапенемазы впервые описаны в Санкт-Петербурге [26, 33], а затем в других регионах. NDM является второй по частоте после OXA-48 карбапенемазой в РФ (19%) [27]. В некоторых Европейских странах доминируют другая MBL — VIM, в частности, в Испании, Италии и Венгрии, где зарегистрирован 4-й эпидемиологический уровень распространения этих энзимов [25].

Таким образом, для России наиболее характерны две карбапенемазы — OXA-48 и NDM с

различным межрегиональным распределением. В частности, в Санкт-Петербурге у *Enterobacterales* превалирует NDM (57%), а в Москве чаще встречается OXA-48 (89%) [https://amgmar.ru/]. В исследовании МАРАФОН [27] в среднем по РФ продукция карбапенемаз документирована у 14,4% штаммов *Enterobacterales*, из них в 11,4% OXA-48, в 2,7% — NDM. Продукция карбапенемаз наиболее часто наблюдается у *K.pneumoniae* (26,5%), реже — у *Proteus mirabilis* (5,0%) и *Escherichia coli* (1,9%). Распределение карбапенемаз у *K.pneumoniae* в исследовании было таким: OXA-48 — 81,1%, NDM — 16,3%, OXA-48+NDM — 2,3%, KPC — 0,3%. У *E.coli* выявлены две карбапенемазы — OXA-48 (62,5%) и NDM (37,5%).

Клиническое значение карбапенемаз. Карбапенемазопродуцирующие *Enterobacterales* могут иметь значение в этиологии различных инфекций в стационаре, преимущественно нозокомиальных. Наиболее высокий риск инфекций, вызванных CRE наблюдается у пациентов, длительно находящихся в стационаре, особенно в ОРИТ. В последние годы отмечено появление внебольничных инфекций, вызванных CRE [24, 34, 35]. В большинстве таких случаев удаётся выявить определённые факторы риска, связанные с предшествующим контактом пациента с медицинскими организациями или лечением на дому, поэтому эти инфекции правильнее указывать как инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи [36].

Инфекции, вызванные CRE, характеризуются существенно более высокой летальностью по сравнению с инфекциями, вызванными продуцентами БЛРС и чувствительными энтеробактериями. Внутрибольничная летальность при этих инфекциях была от 40 до 72% [37–43]. В большинстве работ указано, что основными факторами риска летального исхода при CRE инфекциях были позднее назначение адекватной антибактериальной терапии и длительное нахождение пациентов в ОРИТ. В работе Y. Fraenkel–Wandel [37] показано, что общая внутрибольничная летальность при бактериемии, вызванной энтеробактериями, продуцирующими KPC карбапенемазы, была 65% по сравнению с 40% летальностью при БЛРС-продуцирующими микроорганизмами; высокая летальность при CRE показана, в том числе и у пациентов, получавших адекватную антибактериальную терапию. В работе E. A. Neuner [40] общая летальность в стационаре при CRE инфекциях составила 58,3%, при этом у выписанных пациентов повторная госпитализация в течение 90 дней отмечена в 72%. Летальность при инфекциях, вызванных *K.pneumoniae* — NDM продуцентом, была в два раза выше (40 и 20%) по сравнению с инфекциями, вызванными чувствительными к карбапенемам возбудителями [41]. В исследовании S. Nauck и соавторов [38] было показано, что допол-

нительная внутрибольничная летальность при нозокомиальной пневмонии и бактериемии, вызванных карбапенеморезистентной *K.pneumoniae*, составила 27% по сравнению с чувствительными возбудителями, но в случае инфекций мочевыводящих путей летальность не различалась; относительный риск смерти в случае CRE составил 3,44 (95% ДИ 1,80–6,48) для нозокомиальной пневмонии и 2,59 (1,52–4,50) для ангиогенных инфекций. В нашей работе [43] проанализированы результаты лечения 17 пациентов с нозокомиальными инфекциями, вызванными *K.pneumoniae* с документированной продукцией карбапенемазы OXA-48. У всех пациентов был диагностирован сепсис или септический шок (ср. SOFA = 8,3 балла) и 30-дневная общая летальность составила 70,6%, а атрибутивная летальность — 52,6%. Высокие цифры летальности при CRE инфекции авторы связывают с поздним назначением адекватной антибактериальной терапии: у 80% пациентов она была назначена позже, чем 72 ч после возникновения инфекции. Сходные результаты приведены в исследовании D. J. Anderson с соавт. [44], показавшими, что при CRE инфекциях отсрочка в назначении адекватной антибактериальной терапии увеличивает риск смерти более чем в 3 раза.

По данным метаанализа [45] атрибутивная летальность при CRE инфекциях была в разных исследованиях от 26 до 44%. В некоторых работах показаны более высокие цифры атрибутивной летальности — от 48 до 52% [42, 43, 46], а в работе O. Igbiosa с соавт. [47] — она была ниже (17,5%), хотя в последнем случае преобладали пациенты с инфекцией мочевыводящих путей. Наглядные данные приведены в работе D. Ben-Devis с соавт. [46], показавшие различия в атрибутивной летальности при инфекции, вызванной *K.pneumoniae* с разной устойчивостью к антибиотикам: карбапенеморезистентная — 48%, продуцент БЛРС — 22%, чувствительная к цефалоспорином — 17%.

Ещё в одной обзорной работе отмечены высокие цифры летальности при CRE инфекциях (50–67%), даже на фоне проведения адекватной антибактериальной терапии с применением комбинаций колистина, тигециклина, фосфомицина и других антибиотиков [48].

В исследовании M. D. Zilberberg с соавт [49] получены интересные данные, что неадекватная антибактериальная терапия отмечается в 3 раза чаще (46,5 и 11,8%) при инфекциях, вызванных CRE по сравнению с чувствительными возбудителями; при этом в многофакторном анализе показано, что наличие CRE увеличивает риск неадекватной терапии в 3,95 раза. Неадекватная терапия вследствие CRE увеличивает риск летального исхода на 12% и приводит к увеличению сроков стационарного лечения в среднем на 5,2

дня. Также более редкое достижение адекватной антибактериальной терапии при CRE инфекциях (44,6%) по сравнению с инфекциями, вызванными чувствительными возбудителями (67,5%), показано в другой работе [50], причём неадекватная терапия вследствие CRE приводила к более длительному лечению в стационаре, большей стоимости лечения и большей вероятности смерти — относительный риск смерти составил 2,2. В случае CRE затраты на лечение больных возрастают на 31%. Инфекции, вызванные CRE, увеличивают стоимость лечения больных в стационаре в 2,5 раза (с 2602 до 6385 USD) по сравнению с инфекциями, вызванными чувствительными энтеробактериями, в основном за счёт дополнительной стоимости антибиотиков и дополнительного пребывания в ОРИТ [51].

Приведённые данные свидетельствуют, что инфекции, вызванные карбапенеморезистентными *Enterobacterales*, характеризуют крайне плохим прогнозом и высокой 30-дневной общей и атрибутивной летальностью из-за ограниченных эффективных опций антибактериальной терапии и позднего назначения адекватной терапии. В результате увеличиваются затраты на лечение таких пациентов в стационаре за счёт увеличения стоимости антибактериальной терапии и длительности лечения в ОРИТ. Это объясняет насущную задачу для медицины по разработке программ выявления факторов риска и быстрой диагностики CRE, а также изучению эффективных режимов антибактериальной терапии таких инфекций.

Факторы риска карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий

Учитывая плохой прогноз при CRE инфекциях и ограниченные опции антимикробной терапии, для улучшения результатов лечения оптимально назначать адекватные антибиотики в ранние сроки уже на первом этапе эмпирической терапии. С этой целью, учитывая приведённые данные по широкому распространению CRE в наших стационарах, целесообразно при возникновении инфекции у госпитализированных пациентов оценивать риски карбапенеморезистентных возбудителей. При выявлении таких факторов риска оптимально сразу назначить антибактериальную терапию против CRE. В Российских клинических рекомендациях СКАТ [52] и рекомендациях по сепсису [53] факторы риска указаны и такие рекомендации приводятся. К факторам риска CRE Российские эксперты отнесли: 1) предшествующую терапию карбапенемами; 2) высокий уровень CRE в отделении; 3) колонизация кишечника пациента CRE.

Такие же основные факторы риска приводят и другие эксперты [34–35, 54–55] на основании результатов эпидемиологических и клинических

исследований, проведённых в последние годы [39, 47, 56–58]. Практические во всех исследованиях в качестве важнейшего фактора риска инфекций, вызванных CRE приводят предшествующее и многократное применение антибиотиков широкого спектра [43–47, 57–58], и особенно карбапенемов [39, 59]; карбапенемы в качестве основного фактора риска CRE инфекций указаны в клинических рекомендациях США и Германии [59, 60, 61].

Колонизация кишечника CRE также рассматривается в качестве значимого фактора риска последующих инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз, особенно в ОРИТ [62–64]. По данным обзорной работы J. Tisvendorf и соавт. [65] у пациентов, у которых при госпитализации кишечник был колонизован CRE, риск последующей инфекции разной локализации (чаще пневмонии), вызванной CRE, составляет 16,5%. Более низкий риск (3%) показан в другой работе [56]. M. Giannella с соавт. [57] разработали балльную оценку риска развития ангиогенной инфекции, вызванной карбапенемазопродуцирующей *K.pneumoniae*, у пациентов с колонизацией кишечника этими микроорганизмами при госпитализации. К наиболее значимым факторам риска относится колонизация CRE других локусов, иммуносупрессивная терапия, хирургическое лечение и госпитализация в ОРИТ.

В качестве дополнительных факторов риска CRE инфекций и колонизации пациента карбапенемазами приводятся: длительность госпитализации и длительность лечения в ОРИТ, тяжёлая коморбидность, предшествующие госпитализации, высокий уровень CRE в данном отделении, длительное стояние мочевого катетера [39, 43, 44, 57–59].

Предложена балльная оценка риска развития инфекции, вызванной энтеробактериями, продуцирующими карбапенемазы (табл. 2) [35, 66, 67].

Интересным и, вероятно, важным фактором риска инфекций, вызванных CRE, является предшествующая поездка в регион с высоким уровнем распространения карбапенемаз [35, 68–71], и особенно, если пациент был в данном регионе госпитализирован или находился в другой стране с целью медицинского туризма. Сложности практического применения этого фактора риска состоит в том, что ситуация с распространением резистентных штаммов может быстро меняться. По крайней мере, текущая ситуация с рисками колонизации карбапенемазопродуцирующими микробами в разных регионах мира подробно представлена в обзоре [70].

Наиболее важные факторы риска инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими *Enterobacterales*, которые необходимо уточнять у госпитализированных пациентов, особенно в ОРИТ, представлены в табл. 3.

Таблица 2. Балльная оценка риска нозокомиальных инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими *Enterobacterales* [35]

Показатели	Исследования	
	М. Tumbarello и соавт. [66], баллы	В. М. Miller и соавт. [67], баллы
Индекс коморбидности Charlson $\geq 3/4$	1	2
Нейтропения	1	—
Иммуносупрессия*	—	3
Хирургическое вмешательство (< 1 мес.)	1	—
Две госпитализации в предшествующие 12 мес.	1	—
Предшествующие карбапенемы и/или ФХ (<3 мес.)	1 + 1	4
ЦВК (< 1 мес.)	1	—

Примечание. * — иммуносупрессивные препараты в предшествующие 3 мес. (глюкокортикоиды в дозе эквивалентной преднизолону ≥ 20 мг в течение ≥ 2 нед.; такролимус, сиролимус, микофенолат). М. Tumbarello и соавт.: количество баллов ≥ 3 ; чувствительность 54%, специфичность 90%. В. М. Miller et al: количество баллов ≥ 5 ; чувствительность 54%, специфичность 88%.

Таблица 3. Факторы риска *Enterobacterales*, продуцирующих карбапенемазы

Факторы пациента	Факторы отделения и антибиотики	Поездка в другие страны (предшествующие 3 мес.)			
		КРС	NDM	VIM	OXA-48
• Колонизация кишечника КПЭ* при поступлении	• Высокий уровень КПЭ* в отделении (>25%)	США**	Индия	Греция	Турция
• Колонизация КПЭ* других локусов во время госпитализации	• Длительность нахождения в ОРИТ	Колумбия	Пакистан	Испания	Испания
	• Предшествующее применение карбапенемов	Греция	Китай	Италия	Франция
	• Предшествующие повторные курсы антибиотиков широкого спектра	Италия	Румыния	Венгрия	Бельгия
		Израиль	Черногория		Румыния
		Китай	Польша		Марокко
			Дания		
Дополнительные факторы (только в сочетании с основными)					
• Тяжёлая коморбидность (индекс коморбидности Charlson >3 баллов)	• Длительная госпитализация вне ОРИТ				
• Длительное стояние мочевого катетера и ЦВК	• Две и более госпитализации в предшествующие 12 мес				
• Иммуносупрессия***	• Перевод из другого стационара				

Примечание. * — КПЭ — карбапенемазопродуцирующие энтеробактерии. ** — особенно Северо-Восточные штаты. *** — лечение системными глюкокортикоидами (преднизолон >0,3 мг/кг в сутки) в течение >3 нед.; биологические препараты (такролимус, сиролимус, микофенолат, инфликсимаб, ритуксимаб, алемтузумаб); нейтрофилы в крови <500 в мкл в течение >10 дней; инфекция ВИЧ с количеством CD4 <200 в мкл.

Детекция карбапенемаз

Инфекции, вызванные CRE, представляют серьёзную проблему для антимикробной терапии, так как эти микроорганизмы характеризуются множественной устойчивостью к антибиотикам разных классов. В связи с тем, что эти инфекции сопровождаются высокой летальностью вследствие позднего назначения адекватной терапии, крайне необходимо оптимизировать микробиологическую диагностику CRE и проводить точную диагностику устойчивости к карбапенемам и карбапенемаз в минимальные сроки.

В соответствии с критериями EUCAST 2020 г. [72] штаммы *Enterobacterales* с МПК для меропенема и имипенема свыше 2 мг/л и для эртапенема свыше 0,5 мг/л могут рассматриваться как потенциально продуцирующие карбапенемазы. Микробиологическая устойчивость к меропенему, имипенему и эртапенему трактуется при значениях МПК свыше 8, 4 и 0,5 мг/л, соответственно (табл. 4). Критерием чувствительности для дорипенема EUCAST не приводит. Таким образом, диапазон МПК для меропенема от 4 до 8 мг/л и для имипенема от 2 до

4 мг/л рассматривается как промежуточная устойчивость («I») или, в соответствии с современной трактовкой, как чувствительные штаммы при увеличенной дозе антибиотика. Следует отметить, что для некоторых штаммов энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы, значения МПК могут быть в промежуточном диапазоне или даже в чувствительном диапазоне (<2 мг/л для имипенема и меропенема), но при этом клиническая эффективность карбапенемов может быть снижена. Это необходимо учитывать врачу микробиологу и подразумевает необходимость детекции карбапенемаз. EUCAST рекомендует выявлять подозрительные на карбапенемазы штаммы энтеробактерий — проводить скрининг (табл. 5) [73]. Для скрининга рекомендовано использовать величину отсечения МПК (cut-off) для эртапенема и меропенема >0,125 мг/л или зону задержки роста <28 мм; у таких штаммов рекомендовано проводить дальнейшее тестирование — детекцию карбапенемаз.

Фенотипические методы выявления продукции карбапенемаз следует проводить в том случае, если при проведении стандартных методов определения

Таблица 4. Микробиологические критерии чувствительности *Enterobacterales* к антибиотикам, используемых при лечении инфекций, вызванных карбапенеморезистентными возбудителями (EUCAST Clinical Breakpoints, version 10, 2020) [72]

Антибиотик	Пограничные величины		Диск (мкг) ¹	Пограничные зоны диаметра ² , мм		Примечания
	МПК, мг/л			S>	R<	
	S<	R>				
Ингибиторозащищенные бета-лактамы						
Цефтазидим/авибактам	8	8	10–4	13	13	
Карбапенемы³						
Эртапенем	0,5	0,5	10	25	25	
Меропенем	2	8	10	22	16	Для штаммов с МПК ≤2 мг/л доза меропенема составляет 3–4 г/сут. Штаммы с МПК 4 и 8 мг/л попадают в категорию «чувствительных в увеличенной дозе» — необходимо увеличить дозу до 6 г/сут
Имипенем	2	4	10	22	17	Для штаммов с МПК ≤2 мг/л доза имипенема составляет 2 г/сут. Штаммы с МПК 4 мг/л попадают в категорию «чувствительных в увеличенной дозе» — следует увеличить дозу до 4 г/сут
Имипенем для <i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> spp.	0,001	4	10	50	17	Слабая природная активность имипенема против данных микроорганизмов требует более высокой экспозиции антибиотика
Монобактамы						
Азтреонам	1	4	30	26	21	
Аминогликозиды						
Амикацин (системные инфекции)	(8)	(8)	30	(18)	(18)	При системных инфекциях аминогликозиды необходимо применять в комбинации с другими активными антибиотиками. В этом случае пограничная величина/ЕСOFF в скобках может использоваться для различения организмов с приобретёнными механизмами устойчивости и без них. Для изолятов, не имеющих механизмов резистентности, включите в отчёт комментарий: «аминогликозиды часто назначают в комбинации с другими антибиотиками либо для усиления активности аминогликозида, либо для расширения спектра терапии. При системных инфекциях аминогликозид должен назначаться в комбинации с другим антибиотиком». Для получения дополнительной информации см. http://www.eucast.org/guidance_documents/ .
Амикацин (инфекции мочевыводящих путей)	8	8	30	18	18	
Гентамицин (системные инфекции)	(2)	(2)	10	(17)	(17)	
Гентамицин (инфекции мочевыводящих путей)	2	2	10	17	17	
Глицилциклины⁴						
Тигециклин, критерии для <i>E.coli</i> и <i>S.koseri</i>	0,5	0,5	15	18	18	Пограничные зоны задержки роста валидированы только для <i>E.coli</i> . Для <i>S.koseri</i> следует использовать определение МПК. Для других <i>Enterobacterales</i> активность тигециклина варьирует от недостаточной для <i>Proteus</i> spp., <i>Morganella morganii</i> и <i>Providencia</i> spp. до варибельной для других микроорганизмов. Для получения дополнительной информации см. http://www.eucast.org/guidance_documents/
Полимиксины						
Колистин	2	2				Определение МПК колистина следует проводить методом микроразведений в бульоне. Контроль качества должен проводиться как с чувствительным штаммом QC (<i>E.coli</i> ATCC 25922 или <i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853), так и с устойчивым к колистину штаммом <i>E.coli</i> NCTC 13846 (mcg-1 положительный). Критерии чувствительности для диско-диффузионного метода не установлены.
Другие антибиотики						
Фосфомицин в/в	32	32	200*	24**	24**	Разведение в агаре является эталонным методом для фосфомицина. МПК должны определяться в присутствии глюкозо-6-фосфата (25 мг/л в среде). Следуйте инструкциям производителя для коммерческих систем. * Диск с 200 мкг фосфомицина должен содержать 50 мкг глюкозо-6-фосфат. ** Зоны подавления роста применимы только для <i>E.coli</i> . Для других энтеробактерий следует определять МПК.
Триметоприм/сульфаметоксазол	2	2	1,25–23,75	14	11	

Примечание. ¹ — количество антибиотика в диске. ² — диаметр подавления роста микроорганизма. ³ — некоторые штаммы, продуцирующие карбапенемазы, относятся к категории чувствительных в соответствии с настоящими критериями и такие же данные следует предоставлять клиницистам, так как наличие или отсутствие карбапенемазы само по себе не влияет на категорию чувствительности/устойчивости. Для задачи проведения скрининга на продукцию карбапенемазы рекомендуется следовать рекомендациям EUCAST (табл. 5). ⁴ — нет критериев чувствительности для *K.pneumoniae* и других *Enterobacterales*.

Таблица 5. Клинические пограничные значения резистентности микроорганизмов и пороговые значения для скрининга с целью выявления энтеробактерий — возможных продуцентов карбапенемаз (по методологии EUCAST, 2017) [73]

Карбапенем	МПК, мг/л		Диаметр зоны подавления роста для диско-диффузионного метода, мм (диски 10 мкг)	
	пограничное значение Ч/УР (S/I breakpoint)	пороговое значение для скрининга	пограничное значение Ч/УР (S/I breakpoint)	пороговое значение для скрининга
Меропенем ¹	≤2	>0,125	≥22	<28 ²
Эртапенем ³	≤0,5	>0,125	≥25	<25

Примечание. ¹ — оптимальное соотношение чувствительности и специфичности. ² — изоляты с зоной задержки роста 25–27 мм необходимо исследовать на продукцию карбапенемазы, если они устойчивы к пиперациллину–тазобактаму и/или темоциллину (результаты для темоциллина характеризуются большей специфичностью). Исследование на наличие карбапенемаз всегда оправдано, если диаметр зоны меропенема составляет <25 мм. ³ — высокая чувствительность, но низкая специфичность. Может использоваться в качестве альтернативного скринингового средства, но изоляты, продуцирующие БЛРС и AmpC, могут быть устойчивы без наличия карбапенемаз.

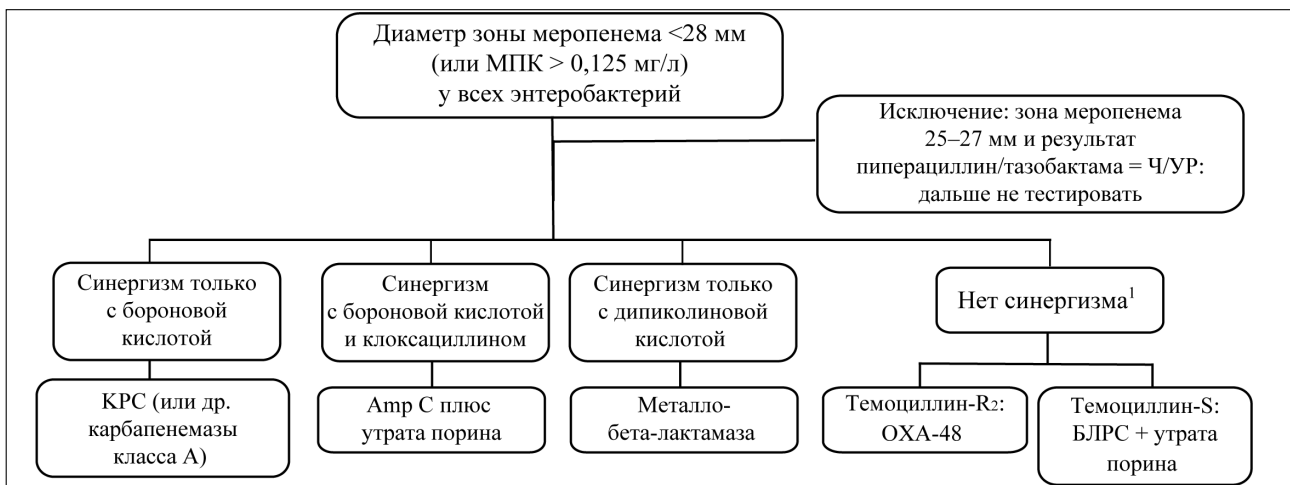


Рис. 2. Алгоритм фенотипической дифференцировки карбапенемаз [35].

Примечание. ¹ — при сочетанной продукции нескольких карбапенемаз, например, КРС и MBL у одного изолята синергизм может не проявляться. В таких случаях рекомендуются молекулярные методы выявления карбапенемаз. ² — высокий уровень устойчивости к темоциллину (МПК >128 мг/л, зона подавления <11 мм) является фенотипическим маркером OXA-48.

чувствительности и скрининге выявлена сниженная чувствительность изолята к карбапенемам. Разработаны коммерческие наборы дисков, содержащие меропенем ± различные ингибиторы: бороновая кислота — ингибитор карбапенемаз класса А; дипиколиновая кислота и этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА) — ингибиторы MBL класса В. Клоксациллин, ингибирующий AmpC бета-лактамазы, добавлен к тестовому набору для дифференцирования между гиперпродукцией AmpC в сочетании с утратой порина и продукцией карбапенемаз. Лимитирующим фактором для этого метода является время проведения — 18 ч, т. е. необходима ночная инкубация и результат исследования может быть получен только на следующий день. Алгоритм фенотипической интерпретации этих тестов с ингибиторами представлен на рис. 2.

В последние годы разработаны другие надёжные, но более быстрые методы детекции карбапенемаз, позволяющие предоставить клиницисту результат в тот же день.

Carba-NP тест основан на биохимическом (колориметрическом) методе и позволяет получить ответ о продукции карбапенемаз в течение 2 ч. Так же

возможен анализ гидролиза карбапенемов посредством матрично-ассоциированной лазерной десорбционно-ионизационной времяпролетной масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS), позволяющим подтвердить продукцию карбапенемаз в течение нескольких часов. В практической работе микробиологической лаборатории реально использовать метод инактивирования карбапенемов — CIM тест (Carbapenem Inactivation Method) и его модификацию — EDTA modified CIM test (eCIM) для дифференцирования сериновых карбапенемаз и MBL. Достоинствами этого метода являются простота, доступность и небольшая стоимость, так для его выполнения нужны только пробирка эппендорф, чашка Петри и диск с меропенемом. Время выполнения теста составляет 8 ч, то есть ответ клиницистам может быть предоставлен в тот же день.

В настоящее время разработаны методы ПЦР в режиме реального времени для детекции основных типов карбапенемаз. В нашей стране имеются отечественные коммерческие наборы «АмплиСенс® MDR MBL-FL» и «АмплиСенс® MDR КРС/OXA-48-FL» для выявления наиболее важных карбапенемаз — КРС, OXA-48, NDM, VIM.

Таблица 6. Характеристика наиболее распространенных бета-лактамаз у *Enterobacteriales* и их чувствительность к ингибиторам [18–20, 74–77]

Клинические свойства	Бета-лактамазы		Спектр гидролитической активности							Чувствительность к ингибиторам					Локализация	
	Класс Ambler	Ферменты	Пен	ЦС I	ЦС II	ЦС III	ЦС IV	Азт	Карб	СБ	КК	ТБ	Ави	БК*		ЕДТА*
Цефалоспорины	C	AmpC	++	++	++	++	–	++	–	–	+	+	+	–	Хр	
	A	TEM, SHV широкого спектра	++	+/-	–	–	–	–	–	–	+	+	–	–	Пл	
		TEM, SHV, CTX-M расширенного спектра (ESBL)	++	++	++	++	+/-	++	–	+/-	+	–	–	Пл		
Карбапенемазы		KPC	++	++	–	++	++	+	++	-/+	+	+	–	Пл		
		GES	++	++	+	+	+	+/-	+	+/-	+	+	–	Пл, Хр		
		IMI, NMC, SME	++	++	+	+	+	+	++	+/-	+	–	–	Хр, Пл		
	D	OXA-48 типы	++	++	+/-	+/-	+/-	–	+	-/+	+/-	–	–	Пл, Хр		
	B	NDM	++	++	++	++	++	–	++	–	–	–	+	Пл		
		VIM	++	++	++	++	++	–	++	–	–	–	+	Пл		
		IMP, SPM	++	++	++	++	++	–	++	–	–	–	+	Пл		

Примечание. Антибиотики: Пен – пенициллины; ЦС I – цефалоспорины I поколения; ЦС II – цефалоспорины II поколения; ЦС III – цефалоспорины III поколения (цефтазидим); ЦС IV – цефалоспорины IV поколения (цефепим); Азт – азтреонам; Карб – карбапенемы. Ингибиторы бета-лактамаз: СБ – сульбактам; КК – клавулановая кислота; ТБ – тазобактам; Ави – авибактам; БК – бороновая кислота; ЕДТА – этилендиаминтетрауксусная кислота; Хр – хромосомы; Пл – плазмиды. * – применяются только *in vitro* с диагностической целью. Гидролитическая активность бета-лактамаз: «++» – сильная; «+» – умеренная или слабая; «+/-» – переменная; «–» – отсутствует. Чувствительность к ингибиторам бета-лактамаз: «+» – высокая, «+/-» – переменная (чаще есть); «-/+» – переменная (чаще нет); «–» – отсутствует.

Эти наборы доступны для клиники по стоимости, но требуют наличие оснащенной ПЦР лаборатории. Доступные в настоящее время закрытые ПЦР системы (GeneXpert Carba-R) не требуют специальной лаборатории и позволяют проводить анализ в минимальные сроки (около 1 ч), но очень высокая стоимость ограничивает их использование в рутинной клинической практике. Другим недостатком ПЦР метода является отсутствие возможности детекции менее частых и новых карбапенемаз.

Клинико-микробиологическая характеристика карбапенемаз энтеробактерий

Бета-лактамазы характеризуются определенными химико-биологическими и клиническими свойствами. В зависимости от клинических свойств выделяют цефалоспорины и карбапенемазы в зависимости от основной характеристики – способности гидролизовать антибиотики. Бета-лактамазы разделяются на 4 класса и имеют следующие биологические характеристики: химическая структура активного центра, локализация в микробной клетке, субстратный профиль – способность гидролизовать различные бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы), и чувствительность к ингибиторам бета-лактамаз. Комплексная характеристика бета-лактамаз у *Enterobacteriales* представлена в табл. 6.

Бета-лактамазы распределены на 4 класса. Классы бета-лактамаз А, С и D представлены сериновыми ферментами, имеющими в активном центре аминокислоту серин; бета-лактамазы

класса В являются металлоэнзимами, содержащими в активном центре атом цинка – Zn^{2+} . Характер активного центра бета-лактамазы имеет важное биологическое, а также клиническое значение, так как металлоэнзимы принципиально отличаются от сериновых бета-лактамаз по степени гидролитической активности, отсутствию чувствительности к доступным в настоящее время ингибиторам.

Хромосомные бета-лактамазы класса С – AmpC являются классическими цефалоспоринозами, они способны эффективно гидролизовать все пенициллины и цефалоспорины, кроме цефепима, а также азтреонам; не активны против карбапенемов. Важной характеристикой AmpC является нечувствительность к ранним ингибиторам – сульбактаму, клавуланату и тазобактаму, но чувствительны к новому ингибитору бета-лактамаз не бета-лактаманной структуры авибактаму, представляющего собой diazobicycloheptane. Чувствительность к бороновой кислоте используется в фенотипической дифференции этих энзимов.

Бета-лактамазы класса С локализуется на хромосомах, и экспрессия этих ферментов обычно индуцибельная. Некоторые штаммы энтеробактерий имеют derepressed гены, в результате гиперэкспрессируется ген *AmpC* и происходит гиперпродукция этих бета-лактамаз, что приводит к усиленному гидролизу и снижению эффективности антибиотиков; сочетание гиперпродукции AmpC и другого механизма, например, дефекта поринового канала может приводить даже к формированию устойчивости энтеробактерий к карбапенемам, по крайней мере,

эртапенему. Ферменты AmpC наиболее характерны для *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Serratia marcescens*, *Proteus vulgaris*, но в последние годы могут выявляться и у других энтеробактерий. Среди бета-лактамаз класса C отсутствуют карбапенемазы.

Бета-лактамазы класса А представлены цефалоспориноами и карбапенемазами с плазмидной локализацией генов. Среди цефалоспориноаз выделяют бета-лактамазы широкого спектра и расширенного спектра. Бета-лактамазы широкого спектра представлены ферментами TEM-1 и 2 и SHV-1. Они гидролизуют незащищённые пенициллины и цефалоспорины I поколения, в меньшей степени II поколения, и не гидролизуют цефалоспорины III–IV поколений. БЛРС представлены ферментами TEM-3, SHV-2 и другими в этой группе, и уникальной для БЛРС группой CTX-M, которая в последние годы стала доминирующей. БЛРС эффективно гидролизуют пенициллины, цефалоспорины I–III, и в меньшей степени цефепим, однако этот факт не имеет существенного клинического значения из-за наличия инокулюм эффекта; они также гидролизуют азтреонам, но не карбапенемы. Все ферменты класса А чувствительны к ингибиторам бета-лактамаз, но если к авибактаму чувствительность высокая и стабильная, то к ранним ингибиторам может быть вариабельной. Карбапенемазы класса А представлены наиболее распространёнными ферментами KPC, характерными для *K.pneumoniae*, *E.coli* и *P.mirabilis*, а также более редкими — GES, IMI, NMC, SME, более характерными для других *Enterobacterales* — *E.cloaceae*, *S.marcescens*, *M.morganii*. Ферменты KPC эффективно гидролизуют карбапенемы, азтреонам и большинство цефалоспоринов, кроме цефалоспоринов II поколения, однако клинического значение этого феномена не изучено. Все карбапенемазы класса А проявляют чувствительность к новому ингибитору бета-лактамаз авибактаму, а к ранним ингибиторам чувствительность варьирует от умеренной до низкой. Кроме того, ранние ингибиторы не подавляют другие карбапенемазы класса А.

Бета-лактамазы класса D. Представлены в основном карбапенемазами OXA типа, хотя в линейке этих ферментов есть и цефалоспориноазы, но они мало распространены. Наиболее частой карбапенемазой класса D у *K.pneumoniae*, *E.coli* и *P.mirabilis* является OXA-48, которая также может определяться и у других энтеробактерий. Особенностью карбапенемазы OXA-48 является тот факт, что она слабо гидролизует карбапенемы, то есть часть штаммов энтеробактерий может попадать в микробиологический диапазон чувствительности, несмотря на наличие карбапенемазы. Этот феномен требует дальнейшей клинической оценки, но пока есть данные, что эффективность карбапе-

немов может снижаться в случае продукции энтеробактериями OXA-48 при невысоких значениях МПК. Интересным является тот факт, что карбапенемазы OXA-48 плохо гидролизуют некоторые цефалоспорины, в частности, цефтазидим и цефепим. Вероятно, это имеет клиническое значение и есть возможность эффективного лечения таких инфекций ингибиторозащищёнными бета-лактамами, в частности, цефтазидимом/авибактамом, который проявляет высокую клиническую эффективность при вариабельной чувствительности OXA-48 к авибактаму. Ещё одним перспективным моментом может быть комбинированное применение при инфекциях OXA-48 ранних ингибиторов с карбапенемами или цефепимом/цефтазидимом (например, меропенем + ампициллин/сульбактам, цефепим/сульбактам). Но эти предположения требуют подтверждения в клинических исследованиях. К сожалению, некоторые новые ингибиторы бета-лактамаз (ваборбактам, релебактам) не проявляют активность в отношении ферментов OXA-48 type.

Бета-лактамазы класса В представлены исключительно карбапенемазами плазмидной локализации, причём металлоэнзимами — NDM, VIM и менее распространённой IMP. Эти карбапенемазы эффективно гидролизуют все пенициллины, цефалоспорины и карбапенемы, исключая монобактам азтреонам. К сожалению, в настоящее время отсутствуют эффективные ингибиторы этих ферментов. Эффективность азтреонама в лечении инфекций, вызванных продуцентами MBL, подтверждена в клинике. Однако рекомендации по монотерапии азтреонамом мы дать не можем, так как энтеробактерии, в частности, *K.pneumoniae*, наряду с карбапенемазой NDM или VIM, обычно также продуцирует БЛРС, или AmpC, которые эффективно гидролизуют этот монобактам. То есть для эффективного клинического применения азтреонама в случае продукции MBL его надо защитить ингибитором, в частности, авибактамом. Такой подход уже реализован в клинической практике путём комбинирования антибиотиков (например, цефтазидим/авибактам + азтреонам), в перспективе в клинической практике ожидается новый антибиотик — фиксированная комбинация азтреонам/авибактам.

Чувствительность карбапенемостойчивых энтеробактерий к антибиотикам

Сложности лечения инфекций, вызванных CRE во многом связаны с тем, что наряду с устойчивостью к карбапенемам, эти микроорганизмы проявляют устойчивость к большинству других классов антибиотиков, включая цефалоспорины, ингибиторозащищённые бета-лактамы, аминогликозиды, фторхинолоны, а иногда и к поли-

Таблица 7. Активность *in vitro* антибиотиков (МПК₉₀, мкг/мл) в отношении меропенемонечувствительных штаммов *Enterobacteriales* (n=1375) в зависимости от наличия и вида карбапенемазы, по данным исследования INFORM [80]

Антибиотики	Сериновые карбапенемазы			Металло-карбапенемазы			Нет карбапенемаз		
	МПК ₉₀	S (%)	I (%)	МПК ₉₀	S (%)	I (%)	МПК ₉₀	S (%)	I (%)
Цефтазидим/авибактам	2	99,8	—	≥256	1,1	—	4	95,9	—
Пиперациллин/тазобактам	≥256	0	0	≥256	1,1	0,5	≥256	4,1	0
Меропенем	≥16	0	25,7	≥16	0	26,4	≥16	0	80,6
Цефтазидим	≥256	2,1	2,5	≥256	0	0	≥256	4,1	2,0
Цефепим	≥32	2,4	3,1	≥32	0,8	2,7	≥32	4,1	4,1
Азтреонам	≥256	2,6	0,1	≥256	15,8	4,1	≥256	4,1	2,0
Колистин	≥16	69,4	—	1	92,1	—	≥16	82,8	—
Тигециклин	2	79,9	14,3	4	71,9	12,3	2	81,6	10,2
Амикацин	≥64	52,3	12,1	≥64	46,6	12,3	≥64	61,2	12,2
Левифлоксацин	≥16	7,9	2,3	≥16	9,3	6,3	≥16	15,3	7,1

Примечание. S — чувствительные штаммы; I — штаммы с промежуточной чувствительностью (чувствительные в увеличенной дозе).

миксином и тигециклину. Определённые перспективы связаны с разработкой новых ингибиторов бета-лактамаз в сочетании с бета-лактамами, в частности, уже доступного в клинической практике цефтазидима/авибактама, и в перспективе меропенема/ваборбактама, имипенема/релебактама, азтреонама/авибактама.

В России первые данные по чувствительности продуцентов карбапенемаз в Санкт-Петербурге были опубликованы в 2013 г. [78]. Изоляты *K.pneumoniae*, которые продуцировали карбапенемазу NDM-1, проявляли высокий уровень устойчивости к цефалоспорином (МПК > 128 мг/л), карбапенемам (МПК > 16 мг/л), аминогликозидам и фторхинолонам; только 4 изолята сохраняли чувствительность к азтреонаму. Все штаммы продуценты NDM-1 проявляли чувствительность только к двум антибиотикам — полимиксину В (МПК 0,015–0,25 мг/л) и тигециклину (0,12–0,25 мг/л).

В Российском многоцентровом исследовании МАРАФОН, проведённом в 2015–16 гг. [27], представлены данные по чувствительности 2786 нозокомиальных штаммов *Enterobacteriales* (большинство — *K.pneumoniae*) с документированной продукцией разных карбапенемаз (79% OXA-48, 19% NDM-1, остальные — KPC и NDM+OXA-48). Чувствительность к антибиотикам указана без деления на типы карбапенемаз. Наибольшая чувствительность госпитальных штаммов *Enterobacteriales*, продуцирующих карбапенемазы, отмечена к цефтазидиму/авибактаму и колистину — 79,6 и 78,8%; чувствительность к другим антибиотикам была ниже: меропенему — 56,7%, амикацину — 49,3%, имипенему — 45,7%, фосфомицину — 32,9%, гентамицину — 27,5%, ко-тримоксазолу — 20,2%, цефтазидиму — 12,0%, азтреонаму — 11,7%, цефепиму — 9,4%, ципрофлоксацину — 6,0%, эртапенему — 2,7%, пиперациллин/тазобактаму — 0,8%; Значения МПК₅₀ и МПК₉₀ тигециклина для всех карбапенемазопродуцирующих изолятов составляли 1 мг/л и 4 мг/л.

В исследовании М. García-Castillo [79] представлена чувствительность энтеробактерий к антибиотикам в зависимости от типа карбапенемазы. В отношении КРС наибольшую активность проявлял цефтазидим/авибактам (100% чувствительность), неожиданно низкая активность отмечена у колистина и тигециклина (61,5 и 30,8%). Также лучшая чувствительность штаммов — продуцентов OXA-48 отмечена к цефтазидиму/авибактаму (100%), ниже была чувствительность к колистину (87,2%), тигециклину (66,3%), азтреонаму (23,8%). В то же время штаммы — продуценты металлоэнзимов VIM и NDM характеризовались нечувствительностью к цефтазидиму/авибактаму, но хорошей чувствительностью к колистину (83,3%), и существенно меньшей к азтреонаму (50%) и тигециклину (41,7%).

Полученные нами данные [43] также подтверждают 100% активность цефтазидима/авибактама в отношении продуцентов OXA-48, а чувствительность к другим антибиотикам была ниже: полимиксину В — 94,4%, тигециклину — 88,9%, амикацину — 72,3%, гентамицину — 68,4%; в отношении продуцентов NDM 100% активность проявлял азтреонам/авибактам, чувствительность к полимиксину В и тигециклину была только 50%.

Наиболее интересные данные представлены в табл. 7, где приводится чувствительность *Enterobacteriales* к антибиотикам в зависимости от основного механизма устойчивости к карбапенемам — продукция карбапенемаз (MBL или сериновых) и других некарбапенемазных механизмов [80]. В отношении продуцентов сериновых карбапенемаз закономерно наилучшую активность проявлял цефтазидим/авибактам (99,8%), затем тигециклин (79,9%), колистин (69,4); активность других антибиотиков была ниже. Однако неожиданно, но цефтазидим/авибактам также проявлял наилучшую активность против штаммов, устойчивых к карбапенемам, но не продуцирующих карбапенемазы — 95,9%; колистин и тигециклин также проявляли хорошую активность (82,8 и 81,6%). Металлокар-

бапенемазы не чувствительны к авибактаму, поэтому активность комбинированного антибиотика была невысокой. В отношении продуцентов MBL наилучшую активность проявлял колистин (92,1%), меньшую — тигециклин (71,9%).

При добавлении азтреонама к цефтазидиму/авибактаму чувствительность последнего была восстановлена у 86% штаммов энтеробактерий продуцировавших металлокарбапенемазы VIM или NDM в сочетании с БЛРС СТХ-М [81]. Сходный синергизм между азтреономом и цефтазидимом/авибактамом в отношении NDM выявлен и в другой работе [82]. В отношении продуцентов ОХА-48 наибольший синергизм выявлен при комбинации цефтазидим/авибактама с колистином, тобрамицином и тигециклином [83].

Примечательно, что цефтазидим/авибактам характеризуется наилучшей среди других антибиотиков активностью против продуцентов карбапенемаз КРС и ОХА-48, но также к нему чувствительны 100% штаммов *Enterobacteriales*, продуцирующих различные распространённые цефалоспорины — БЛРС, AmpC, AmpC+БЛРС [84]. Это является важным обоснованием для применения цефтазидима/авибактама в режиме эмпирической терапии нозокомиальных инфекций в наших стационарах, где традиционно широко распространены цефалоспорины у энтеробактерий.

Важным является факт, что цефтазидим/авибактам сохраняет активность против штаммов *K.pneumoniae*, устойчивых к колистину (МПК₅₀ 0,25 мг/л, МПК₉₀ 2 мг/л, чувствительных штаммов 99,5%), а также XDR штаммов (чувствительных штаммов 97,8%, при более низкой чувствительности к колистину — 61,5%) [85]. Устойчивые к колистину штаммы *E.coli* в результате наличия гена *msr-1* выделены в разных странах мира, в том числе в России (исследование INFORM); колистинорезистентные штаммы проявляли высокую чувствительность к цефтазидиму/авибактаму (97,7%), а также к тигециклину (95,6%) и амикацину (78,6%) [86].

Самая высокая среди всех антибиотиков активность цефтазидима/авибактама в отношении продуцирующих карбапенемазы класса А и D *Enterobacteriales* показана также в других исследованиях [87–89].

Антибиотики для лечения инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями

В настоящее время оптимальные режимы антибактериальной терапии инфекций, вызванных CRE, не определены, хотя имеется достаточно большой выбор антибиотиков, эффективность которых показана в ряде исследований. Однако, большинство таких исследований имеют опреде-

лённые ограничения с позиций доказательной медицины, так как были ретроспективными, не рандомизированными, с включением небольшого числа пациентов. Кроме того, в большинстве исследований изучена эффективность антибиотиков против CRE, продуцирующих КРС карбапенемазу, и не совсем ясно, в какой степени эти результаты могут быть экстраполированы на другие типы ферментов. Возможности проведения метаанализов также пока ограничены из-за значительных различий в методиках проведённых исследований.

В последние годы мы имеем всё большее количество аргументов в пользу комбинированного назначения антибиотиков для лечения инфекций, вызванных CRE [90–91]. В наиболее интересной работе L. S. Tzouveleakis с соавт. [92] обобщены и проанализированы результаты лечения инфекций, вызванных *K.pneumoniae*, продуцирующей различные карбапенемазы (наиболее частыми были КРС и MBL), полученные в 34 исследованиях (всего 301 пациент, самыми частыми инфекциями были ангиогенные — 244 пациента и пневмония — 32). Для лечения применялись различные режимы антибактериальной терапии. Наилучшие результаты получены при применении комбинированного режима антибактериальной терапии с карбапенемом — неуспех терапии был минимальный — 8,3%, по сравнению с комбинированной терапией без карбапенема (28%) и различными режимами монотерапии, различия достоверные (рис. 3). Важно отметить, что результаты лечения тигециклином или колистином в режиме монотерапии были неудовлетворительные и не отличались от результатов при неадекватной терапии.

В другом обзоре этих же авторов [93] систематизированы результаты 20 исследований и проанализированы результаты лечения 889 пациентов с CRE инфекцией (преимущественно КРС). Летальность при комбинированной терапии (24,7%) была достоверно ниже по сравнению с монотерапией (38,7%), $p < 0,001$. При монотерапии карбапенемом, тигециклином и колистином летальность составила, соответственно, 40,1, 41,1 и 42,8%. Также важно отметить, что летальность при комбинированной терапии с карбапенемом была ниже (18,8%), чем при комбинированной терапии без карбапенема (30,7%).

В недавно опубликованной аналитической работе M. J. Lasko и D. P. Nicolau [94] подчёркивается наличие высокого уровня доказательной базы о необходимости назначения комбинированного режима антибактериальной терапии при инфекциях, вызванных карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями, за исключением новых антибиотиков цефтазидима/авибактама и имипенема/релебактама, для которых эффективность доказана в режиме монотерапии.

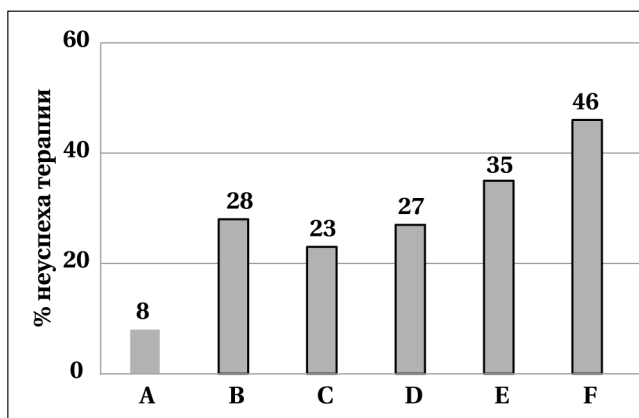


Рис. 3. Результаты лечения инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующей *K. pneumoniae*, в зависимости от режима антибактериальной терапии [92].

Примечание. Режимы терапии: А – комбинация ≥ 2 антибиотиков, один из которых карбапенем; В – комбинация ≥ 2 антибиотиков без карбапенема; С – монотерапия аминогликозидом; D – монотерапия карбапенемом; E – монотерапия тигециклином; F – монотерапия колистином; G – неадекватная терапия. Достоверные различия: А по сравнению с В, Е, F и G ($p=0,02, 0,03, <0,0001$ и $<0,0001$, соответственно); В, С и D по сравнению с G ($p=0,04, 0,04$ и $0,03$, соответственно).

Для лечения инфекций, вызванных CRE потенциально возможно применение нескольких классов антибиотиков: бета-лактамов (цефтазидим/авибактам, меропенем, имипенем, дорипенем, эртапенем, азтреонам), полимиксинов (полмиксин В и колистин), аминогликозидов (амикацин и гентамицин), глицилциклинов (тигециклин), а также фосфомицина и ко-тримоксазола. Базовая информация об этих антибиотиках приведена в табл. 8. Другие новые антибиотики, в настоящее время не зарегистрированные в РФ (имипенем/релебактам, меропенем/ваборбактам, азтреонам/авибактам, плазомицин, цефидерокол, эравациклин), в настоящем обзоре не рассматриваются.

Карбапенемы. Не рекомендованы в монотерапии. Наряду с этим, карбапенемы могут быть эффективны при назначении в комбинации с другими антибиотиками, одним или двумя, что было отмечено в разных работах. Более того, комбинированные режимы с включением карбапенема были более эффективны по сравнению с комбинациями без карбапенема [95–96]. В работе М. Tumbarello с соавт. [97] также показано, что наименьшая летальность отмечена у пациентов с CRE инфекцией (KPC), получавших комбинированную терапию с меропенемом (24%) по сравнению

с тройной комбинированной терапией без карбапенема (29,7%), монотерапией (52,4%) или неадекватной терапией (64%). Независимыми достоверными предикторами 14-дневной летальности были неадекватная антибактериальная терапия (OR=1,48), септический шок (2,45), ангиогенная инфекция (2,09), хроническая почечная недостаточность (2,27), устойчивость к колистину (2,18). В работе G. L. Daikos с соавт. [98] изучена эффективность разных режимов терапии у 205 пациентов при лечении ангиогенной инфекции, вызванной *K. pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазы KPC или VIM. Средняя 28-дневная летальность составила 40% и была достоверно ниже при лечении комбинацией двух или трёх антибиотиков по сравнению с монотерапией (27,2 и 44,4%, $p=0,018$), при этом если комбинация антибиотиков включала карбапенем, то летальность была ниже, чем без карбапенема (19,3 и 30,6%).

Очень важные данные, отмеченные в нескольких исследованиях, связаны с зависимостью эффективности карбапенемов с величиной МПК в отношении CRE. На основании фармакодинамического моделирования известно, что эрадикация микроорганизмов на фоне меропенема может быть достигнута в случае не только чувствительных штаммов, но и умеренно резистентных штаммов энтеробактерий в диапазоне МПК от 4 до 16 мг/л [99–100]. В большинстве работ, кроме одной, было показано, что летальность при применении карбапенемов (в комбинированной терапии) достоверно ниже при МПК меропенема ≤ 8 мг/л по сравнению с более высокими значениями (рис. 4), [43, 92, 95–98]. Это показано для CRE инфекций, вызванных продуцентами VIM, KPC, OXA-48, а также в случае некарбапенемазных механизмов резистентности. Ещё в одной работе также показана зависимость эффективности карбапенемов от значений МПК, но использовали другое пограничное значение: летальность при МПК ≤ 1 мг/л

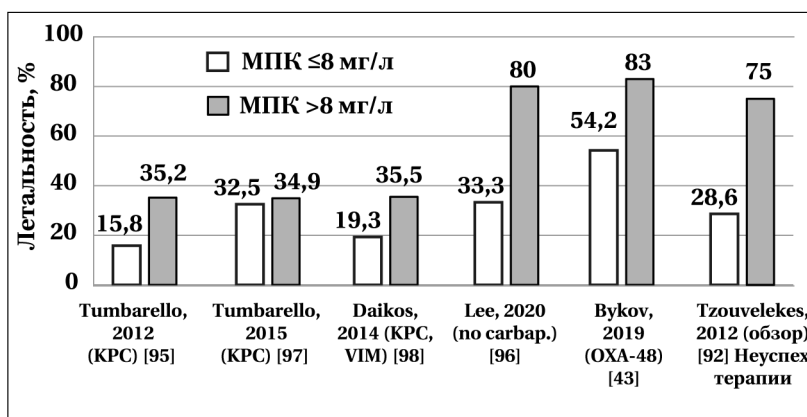


Рис. 4. 30-дневная летальность при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными *Enterobacteriales* в зависимости от МПК меропенема [43, 95–98].

В обзорной работе [92] приведены цифры неуспеха терапии.

Таблица 8. Фармакодинамическая и клиническая характеристика антибиотиков, потенциально эффективных при лечении инфекций, вызванных *Enterobacterales* — продуцентами карбапенемаз

Антибиотик	Фармакодинамическая характеристика	Дозирование	Коррекция дозы при почечном повреждении	НЛР	Примечания
Ингибиторозащитные бета-лактамы					
Цефазидим/авибактам	Бактерицидный, время-зависимый. $\text{fT} > \text{MICS}$, 50–60% ИД ФК параметры: $\text{Vd} = 0,36 \text{ л/кг}$ $\text{CB} = 10\%$ $\text{T}_{1/2} = 2 \text{ ч}$ Выведение с мочой (80% в неизменённом виде) ГЭБ: 15%	В/в 2,5 г (2 г + 0,5 г), 2 ч инфузия с интервалом 8 ч	СтС1 31–50: 1,25 г 3 р/с СтС1 10–30: 0,94 г 2 р/с СтС1 <10: 0,94 г каждые 48 ч Гемодиализ: 0,94 г каждые 48 ч, препарат следует вводить после сеанса гемодиализа Продлённая ЗПТ: 1,25 г каждые 8 ч	Аллергические реакции	Наибольшую активность проявляет в отношении продуцентов карбапенемаз классов А (КРС) и D (ОXA-48), эффективность показана в монотерапии; в комбинации с азтроном активен против продуцентов металлокарбапенемаз (NDM, VIM). При абдоминальных инфекциях следует комбинировать с метронидазолом.
Карбапенемы					
Меропенем	Бактерицидный, время-зависимый. $\text{fT} > \text{MICS}$, 40–50% ИД ФК: $\text{Vd} = 0,35 \text{ л/кг}$ $\text{CB} = 2\%$ $\text{T}_{1/2} = 1 \text{ ч}$ Выведение: почки (70%) и метаболизм ГЭБ: 5–20%	В/в 1 г (3 ч инфузия) с интервалом 6 часов или 2 г с интервалом 8 ч	СтС1 30–49: 1 г каждые 8 ч СтС1 10–29: 1 г каждые 12 ч СтС1 <10: 1 г каждые 24 ч Гемодиализ: 1 г каждые 24 ч, в день диализа вводить после сеанса Продлённая ЗПТ: 2 г каждые 12 ч	Аллергические реакции; повышение АСТ, АЛТ	Применение меропенема, дорипенема и имипенема при CRE (обязательно в комбинированном режиме с другими антибиотиками) эффективно, если значения МПК возбудителя не превышают 8 мг/л для меропенема. Около 30% штаммов <i>K. pneumoniae</i> , продуцирующих карбапенемазы OXA-48 и NDM имеют МПК меропенема в пределах 8 мг/л; в случае КРС таких чувствительных штаммов значительно меньше. Критерии чувствительности <i>Enterobacterales</i> к дорипенему не установлены (см. табл. 3). При умеренной устойчивости <i>K. pneumoniae</i> к меропенему (ИПК 4–8 мг/л) рекомендованы максимальные дозы карбапенемов (в т.ч. с нагрузочной дозой): меропенем 6 г/сут, имипенем 4 г/сут, дорипенем 3 г/сут. В случае карбапенеморезистентных <i>Morganella morganii</i> , <i>Proteus</i> spp., <i>Providencia</i> spp. назначение имипенема не целесообразно из-за низкой природной активности антибиотика против этих бактерий.
Дорипенем	Бактерицидный, время-зависимый. $\text{fT} > \text{MICS}$, 40–50% ИД ФК: $\text{Vd} = 16,8 \text{ л}$ $\text{CB} = 8,1\%$ $\text{T}_{1/2} = 1 \text{ ч}$ Выведение: почки (70%) и метаболизм ГЭБ: 1%	В/в 1 г (4 ч инфузия) с интервалом 8 ч	СтС1 30–50: 0,5 г каждые 8 ч СтС1 10–30: 0,25 г каждые 8–12 ч Гемодиализ: 0,5 г каждые 24 ч, вводить после сеанса; продлённая ЗПТ: 0,5 г каждые 8–12 ч	Аллергические реакции; повышение АСТ, АЛТ; головная боль; тошнота, диарея	
Имипенем	Бактерицидный, время-зависимый. $\text{fT} > \text{MICS}$, 40–50% ИД ФК: $\text{Vd} = 0,2 \text{ л/кг}$ $\text{CB} = 20\%$ $\text{T}_{1/2} = 1 \text{ ч}$ Выведение: почки (70%) и метаболизм ГЭБ: 30%	В/в 1 г с интервалом 6 ч	СтС1 30–50: 0,5 г каждые 6 ч СтС1 10–30: 0,5 г каждые 8–12 ч Гемодиализ: 0,5 г каждые 24 ч, вводить после сеанса; продлённая ЗПТ: 0,5 г каждые 8–12 ч	Аллергические реакции; судороги, эпилептические припадки, миоклония; психические нарушения; спутанность сознания; нарушение вкуса; повышение АСТ, АЛТ; острое повреждение почек	

Продолжение табл. 8.

Антибиотик	Фармакодинамическая характеристика	Дозирование	Коррекция дозы при почечном повреждении	НЛП	Примечания
	характер антиимпактного действия, ФК	предиктор эффекта и его значение			
Эртапенем	Бактерицидный, время-зависимый. ФК: $V_d = 0,12 \text{ л/кг}$ $СБ - 95\%$ $T_{1/2} - 4 \text{ ч}$ Выведение: с мочой в неизменённом виде (40%) и в виде метаболитов (40%) ГЭБ: 5–20%	В/в 1 г (0,5 ч инфузия) с интервалом 24 ч. При тяжёлой инфекции в первый день может быть введено 2 г (интервал между дозами 12 ч)	СтС 30–90: обычная доза СтС <30: 0,5 г каждые 24 ч Гемодиализ: 0,5 г каждые 24 ч, вводить после сеанса; продлённая ЗПТ: 1 г каждые 24 ч	Головная боль, судороги; снижение АД; боли в животе, диарея; повышение АСТ, АЛТ; аллергические реакции	Применение возможно только в сочетании с другим карбапенемом — дорипенемом или меропенемом. Не следует назначать при септическом шоке и выраженной гипотальбуемии
Монобактамы					
Азтреонам	Бактерицидный, время-зависимый. ФК: $V_d = 0,2 \text{ л/кг}$ $СБ - 60\%$ $T_{1/2} - 1,7 \text{ ч}$ Выведение: с мочой (70%) и метаболизм в тканях ГЭБ: 40%	в/в 2 г с интервалом 8 ч	СтС <30: 1 г с интервалом 8 ч Гемодиализ: 2 г с интервалом 24 ч Продлённая ЗПТ: 1 г с интервалом 6–8 ч	ЦНС: судороги, спутанность сознания, головная боль, диплопия; ЖКТ: гепатит, боли в животе, повышение АСТ, АЛТ; аллергические реакции	Азтреонам стабилен к металлокарбапенемам класса В (NDM, VIM), однако клиническая эффективность в монотерапии невысокая, так как, практически все <i>Enterobacterales</i> , наряду с этими карбапенемами, продуцируют цефалоспорины БЛРС или AmrC, гидролизующие азтреонам. В клинике оправдана комбинация с цефлазидимом/авибактамом.
Полимиксины					
Полимиксин В	Бактерицидный, концентрационно-зависимый. ФК: $V_d = 0,2 \text{ л/кг}$ $СБ < 10\%$ $T_{1/2} - 4-6 \text{ ч}$ Выведение: с мочой в неизменённом виде ГЭБ: <5%	В/в 2,5 мг/кг в сутки, интервал дозирования 12 ч. Целесообразна нагрузочная доза 2,5 мг/кг (1 ч инфузия). При менингите, наряду с системным введением, дополнительно следует вводить препарат интратекально в дозе 5 мг 1 раз в сутки.	В соответствии с инструкцией по МП требуется коррекция дозы: СтС 20–50: 2–2,5 мг/кг в сутки в два введения; СтС 5–20: 1,25 мг/кг в сутки в два введения; СтС < 5: 0,375 мг/кг в сутки в два введения. По рекомендации ESCMID & IDSA и руководств [11–12], при нарушении функции почек коррекции дозы полимиксина В не требуется; также обычные дозы применяются у пациентов, получающих ЗПТ.	Нефротоксичность (острое почечное повреждение, протеинурия, цилиндрурия); нейротоксичность (головокружение, атакия, нарушение сознания, зрения, сонливость, парестезии, судороги, периферическая полинейропатия); мышечная слабость; тромбофлебит; бронхоспазм.	Эффективность в монотерапии не превышает 60%, целесообразно сочетать с другими антибиотиками. <i>In vivo</i> показан отчётливый синергизм с карбапенемами при CRE инфекциях [117]. В комбинации с аминогликозидами увеличивается риск развития острого почечного повреждения. Выраженность нефротоксического действия выше у колистины. Для лечения системных инфекций эксперты ESCMID рекомендуют использовать полимиксин В, а при инфекциях мочевыводящих путей предпочтительнее применять колистин из-за особенностей ФК этих антибиотиков [11]. При применении колистина в виде ингаляций целесообразно комбинировать его с другими системными антибиотиками. Негативная тенденция последних лет — появление устойчивости <i>Enterobacterales</i> к полимиксинам,

Антибиотик	Фармакодинамическая характеристика	Дозирование	Коррекция дозы при почечном повреждении	НЛР	Примечания
Колистин (полимиксин Е)	Бактерицидный, зависимый. Является пролекарством — колистинатамом. ФК: Vd = 0,1 л/кг СБ < 50% T _{1/2} — 9 ч Выведение: с мочой в неизменённом виде ГЭБ: < 10%	В/в, нагрузочная доза 9 млн ЕД, затем 4,5 млн ЕД с интервалом 12 ч; у пациентов с CrCl > 90 мл/мин суточную дозу следует увеличить до 11 млн ЕД. При мемингите, наряду с системным введением, дополнително следует вводить препарат интраокулярно в дозе 10 мг 1 раз в сутки. При использовании ингаляционной лекарственной формы препарат вводят в виде ингаляций с помощью небулайзера, присоединенного к контуру аппарата ИВЛ, доза составляет 2 млн ЕД 2 р/сут. Соотношение дозы в ЕД и мг: 1 млн ЕД = 80 мг	Суточная доза в млн ЕД, вводимая с интервалом 12 ч: CrCl 60 — < 70: 8,35 CrCl 50 — < 60: 7,40 CrCl 40 — < 50: 6,65 CrCl 30 — < 40: 5,90 CrCl 20 — < 30: 5,30 CrCl 10 — < 20: 4,85 CrCl 5 — < 10: 4,40 Гемодиализ: 3,95 млн ЕД в сутки + дополнительная доза 1,2–1,6 млн ЕД после гемодиализа; Продлённая ЗПТ: 6,5 млн ЕД в сутки, разделённые на два введения		Опосредованная геном <i>peg-1</i> плазмидной локализации [86, 116], что определяет высокий потенциал для быстрого распространения этого механизма резистентности.
Г.глицициллины					
Тигециклин	Бактериостатический, концентрационно-зависимый. ФК: Vd = 8 л/кг СБ — 89% T _{1/2} — 42 ч Выведение: почки (60%), ГЭБ: 8%	В/в, первая доза 100 мг, затем 50 мг с интервалом 12 часов. При тяжёлой печёночной недостаточности (Child-Pugh C) рекомендована первая доза 100 мг, затем по 25 мг каждые 12 ч.	Не требуется	Тошнота, рвота, диарея	Не рекомендовано применение в монотерапии. Критерии чувствительности установлены только для <i>E.coli</i> (см. табл. 3). Для других <i>Enterobacteriales</i> клинический эффект при применении тигециклина в стандартной дозе можно ожидать при значениях МПК ≤ 1 мг/л. Не следует применять при инфекциях мочевыводящих путей. При антигенных инфекциях эффективность может быть невысокая из-за низких концентраций в крови. Разрешен для лечения инфекций кожи и мягких тканей, абдоминальных инфекций и внебольничной пневмонии; нозокомиальной пневмонии нет в инструкции по медицинскому применению.

Продолжение табл. 8.

Антибиотик	Фармакодинамическая характеристика характера антимикробного действия, ФК	предиктор эффекта и его значение	Дозирование	Коррекция дозы при почечном повреждении	НЛР	Примечания
Аминогликозиды						
Амикацин	Бактерицидный, концентрационно-зависимый. ФК: Vd = 0,25 л/кг; СБ — <5%; T _{1/2} — 2 ч Выведение: почками (95%) в неизменённом виде ГЭБ: 20%	C _{max} : MIC ≥ 10	15 мг/кг в сутки с интервалом 24 ч	CrCl 30–60: 750 мг с интервалом 24 ч CrCl 10–30: 500 мг с интервалом 24 ч CrCl <10: 125 мг с интервалом 24 ч Гемодиализ: 7,5 мг/кг с интервалом 48 ч (вводить после сеанса) Продленная ЗПТ: 7,5 мг/кг каждые 24 ч	Нефротоксичность; ототоксичность; нейротоксичность; артралгии; лихорадка	Однократный режим дозирования имеет преимущество по сравнению с двух- или трёхкратным из-за особенностей ФД антибиотиков — увеличивается вероятность достижения эффекта и снижается риск нефротоксического действия. Не рекомендовано применение в монотерапии за исключением инфекций нижних отделов мочевыводящих путей. Синергизм наблюдается в комбинации с бета-лактамами. В сочетании с полимиксинами наблюдается увеличение риска острого почечного повреждения и нейротоксичности (парестезии, судороги)
Гентамицин	Бактерицидный, концентрационно-зависимый. ФК: Vd = 0,3 л/кг; СБ — <5%; T _{1/2} — 2,5 ч Выведение: почками (95%) в неизменённом виде ГЭБ: 30%	C _{max} : MIC ≥ 10	5–7 мг/кг в сутки с интервалом 24 ч	CrCl 30–60: 240 мг с интервалом 24 ч CrCl 10–30: 80 мг с интервалом 24 ч CrCl <10: 20–40 мг с интервалом 24 ч Гемодиализ: 1,25 мг/кг с интервалом 48 ч (вводить после сеанса) Продленная ЗПТ: 120 мг каждые 24–48 ч		
Другие антибиотики						
Фосфомидин	Бактерицидный, время-зависимый. ФК: Vd = 0,2 л/кг; СБ — 1%; T _{1/2} — 1,5–2 ч Выведение: с мочой в неизменённом виде ГЭБ: 9–27%	fT > MIC, 60–70% ИД	в/в 3 г 3 р/сут или 3 г 4 р/сут. Зарубежные рекомендации приводят более высокие суточные дозы при CRE инфекциях — от 16 до 24 г [121–122]	CrCl 20–40: 4 г каждые 8–12 ч CrCl 10–20: 2 г каждые 12 ч CrCl <10: 2 г каждые 24 ч	Гипокалемия; сердечная недостаточность; боль в месте введения; головная боль; диарея, тошнота	Не рекомендовано применение в монотерапии за исключением инфекций мочевыводящих путей. Имеются клинические данные о комбинированном применении с полимиксином В/колистином и тигециклином
Ко-тримоксазол (триметоприм + сульфаметоксазол)	Бактерицидный в первые 8–16 ч, далее бактериостатическое действие в течение 24–48 ч; концентрационно-зависимый. ФК: Vd = 1,8/0,3 л/кг; СБ — 44–70%; T _{1/2} — 10/8 ч Выведение: с мочой (67/85%) в неизменённом виде ГЭБ: 40%	fT > MIC, 50% ИД	в/в 960 мг с интервалом 8 ч или 1920 мг с интервалом 12 ч. При менингите дозу следует увеличивать до 1920 мг с интервалом 8 ч.	CrCl >30: обычная доза CrCl 15–30: 50% стандартной дозы CrCl <15: не рекомендован	Миелосупрессия; лейкопения, тромбоцитопения; аллергические реакции; повышение АСТ, АЛТ, гиперкалемия; повышение креатинина/еатит	От 15 до 30% штаммов CRE проявляют чувствительность к ко-тримоксазолу, однако клиническое значение этого феномена не ясно, данных о клинической эффективности нет. Даже в случае чувствительности значения МПК обычно превышают 1 мг/л, что диктует необходимость применения препарата в увеличенной дозе. Не рекомендован в монотерапии.

Примечание. ФК — фармакокинетика; Vd — объём распределения; СИ — связь с белками плазмы; T_{1/2} — период полувыведения; ГЭБ — проникновение через гематоэнцефалический барьер при менингите; ЗПТ — заместительная почечная терапия. АУС — площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время», МПС — минимальная подавляющая концентрация (МПК); fT > MIC — время в интервале дозирования, в течение которого концентрация антибиотика в крови превышает МПК; ИД — интервал дозирования; C_{max} — максимальные концентрации в крови; CrCl — клиренс креатинина.

составила 5,6%, а при МПК 2–8 мг/л — 38,9% [101]; в то же время в небольшом исследовании Souli [102] не показано различий в летальности при лечении карбапенемами инфекций, вызванных VIM продуцентами при МПК меропенема ≤ 4 и > 4 мг/л.

Комбинация двух карбапенемов. С. С. Vulok и D. P. Nicolau предложили применять комбинацию эртапенема с большими дозами дорипенема или меропенема для преодоления устойчивости, связанной с продукцией КРС на основании данных, полученных на модели инфекции *in vivo* [103]. Теоретическое обоснование заключалось в том, что эртапенем, как в наибольшей степени подверженный гидролизу карбапенемами, использовался как суицидная молекула или ингибитор карбапенема с высокой аффинностью к КРС, позволяющей сохранить активность другого, более активного карбапенема. Последующие клинические исследования [104–106] показали более высокую клиническую эффективность комбинации двух карбапенемов. Ещё одним возможным объяснением повышения эффективности двойного режима может быть связано с увеличением суммарной дозы карбапенемов, а это может быть определяющим фактором клинического эффекта в случае невысоких МПК. С учётом этого предположения целесообразно изучить *in vitro* комбинацию двух карбапенемов, применяемых в больших дозах, например, имипенема и меропенема. В то же время следует помнить, что эффективность комбинации карбапенемов показана исключительно при карбапенемах класса А (КРС), и совсем не ясно, можно ли эти данные экстраполировать на карбапенемами других классов.

Полимиксины. Полимиксины впервые появились в медицине в 1950-х годах прошлого века, когда новые антибиотики подвергались недостаточному контролю со стороны регулирующих органов. Они быстро отошли на вторые позиции в антимикробной терапии из-за выраженной нефротоксичности и, таким образом, их клинический эффект никогда не был полностью изучен. Колистин (полимиксин Е) и полимиксин В содержат в своем составе смесь продуктов, полученных путём ферментации, что приводит к значительной неоднородности конечного продукта. Колистин, к тому же, подвергается дальнейшей химической модификации для получения колистиметата (СMS), представляющего собой пролекарство для внутривенного введения, в результате чего образуется ещё более гетерогенная смесь, содержащая до 30 сульфометилированных производных [107]. Это приводит к вариациям от продукта к продукту и от партии к партии, что может привести к различным фармакокинетическим показателям и клиническим результатам лечения.

Колистин и полимиксин В имеют сходные структуру и эффективность *in vitro*, но они ведут себя по-разному *in vivo*. Полимиксин применяется в активной сульфатной форме. Он быстро достигает терапевтических концентраций при использовании нагрузочной дозы, при этом наблюдается небольшая вариабельность концентраций в сыворотке крови между пациентами [108]. Напротив, колистин вводится в/в как неактивное пролекарство СMS и только около 25% преобразуется в активный колистин *in vivo*. Существует значительная задержка в достижении стационарных терапевтических концентраций в сыворотке крови, даже когда вводится нагрузочная доза и, когда это наконец происходит, то достаточно сложно поддерживать эффективную концентрацию в плазме крови у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с равным почечным клиренсом при введении одинаковых доз СMS могут наблюдаться 10-кратные различия в сывороточных концентрациях колистина [109].

При применении полимиксинов целесообразно использовать терапевтический лекарственный мониторинг из-за узкого терапевтического окна и концентрационно-зависимого киллинга [90]. Это особенно важно для колистина из-за более вариабельных сывороточных концентраций. Субоптимальные уровни антибиотика в крови могут привести к неуспеху терапии, а также могут провоцировать селекцию резистентности. Известно, что колистин способствует развитию гетерорезистентности, и это может эволюционировать до полноценной резистентности при низких концентрациях препарата в крови или отсутствии второго антибиотика в комбинации [110].

Наконец, тактика дозирования колистина чрезвычайно запутана; в то время как в Европе и Индии препарат дозируют в международных единицах (МЕ или IE), в остальном мире дозируют в количестве миллиграммов базовой активности колистина, что отличается от дозы в миллиграммах СMS. 30 мг базовой активности колистина эквивалентны 80 мг СMS и соответствуют примерно 1 млн МЕ. В клинической практике это может привести к ошибкам дозирования со всеми вытекающими последствиями. Более того, в разных инструкциях по медицинскому применению полимиксинов и практических рекомендациях (Guidelines) есть существенные и принципиальные различия в рекомендациях по их дозированию у больных с нарушенной функцией почек [111–113].

Очевидно, что полимиксин В имеет фармацевтические и фармакологические преимущества по сравнению с колистином и менее токсичен. Однако в практической медицине эти препараты расцениваются как эквивалентные или, по крайней мере, сходные, и клиницисты назначают тот,

что доступен [90]. В мире колистин используется более широко, чем полимиксин В. С этим связано тот факт, что в большинстве клинических исследований изучен колистин, но не полимиксин В. В недавно опубликованном метаанализе эффективности полимиксинов при CRE инфекциях включено 21 исследование с колистином и только 5 исследований с полимиксином В [114]. В этой работе не показаны различия в эффективности колистина и полимиксина В.

В большинстве сравнительных исследований показана не очень высокая эффективность колистина в режиме монотерапии при CRE инфекциях — чаще <50%. В метаанализе W. Ni с соавт. [114] не выявлено различий в эффективности полимиксинов и других антибиотиков при CRE инфекциях, но в то же время эффективность полимиксина была выше в комбинированной терапии. В другом метаанализе [115] показана более высокая летальность при лечении CRE инфекций колистином по сравнению с другими антибиотиками, относительный риск достижения эффекта был достоверно выше при применении других антибиотиков (RR = 1,71, 95% ДИ 1,36–2,14). Возможно, что не очень высокая эффективность полимиксинов связана с тем, что мы не знаем оптимальный режим их дозирования, так как рекомендованные дозы были прописаны более 40 лет назад, когда не было полирезистентных микроорганизмов.

Таким образом, необходимы исследования как фармакодинамические, для уточнения дозирования полимиксинов, так и клинические по изучению эффективности полимиксина В. По данным микробиологических исследований, устойчивость CRE к полимиксинам невысокая, поэтому потенциально они являются интересными антибиотиками. Определённое беспокойство вызывает появление устойчивости *Enterobacterales* к полимиксинам, опосредованная геном *mcr-1* плазмидной локализации [86, 116], что определяет высокий потенциал для быстрого распространения этого механизма резистентности. Такие штаммы *E.coli* выявлены и в России [86].

Следует помнить, что полимиксины следует применять только в комбинированном режиме с другими антибиотиками, тем более что в исследованиях *in vitro* показан отчётливый синергизм, в частности, с карбапенемами и цефтазидимом/авибактамом [83, 117]. Наиболее отчётливый синергизм колистина выявлен с дорипенемом (в 63%), имипенемом (41%), меропенемом (34%), при этом антагонизм с этими карбапенемами был отмечен в 10, 24 и 9%, соответственно [117].

Важно отметить, что в нашей стране колистин зарегистрирован только в лекарственной форме для ингаляционного введения, и назначение его внутривенно является нарушением инструкции (off-label) и недопустимо по юридическим нор-

мам и этическим соображениям (безопасность и эффективность ингаляционной лекарственной формы антибиотика не может быть экстраполирована на внутривенную). Кроме того, чувствительность микроорганизмов к колистину в соответствии с рекомендациями EUCAST может быть определена только методом серийных разведений (но не диско-диффузионным методом!), который недоступен в рутинной практике большинства микробиологических лабораторий наших медицинских организаций (см. табл. 4).

Тигециклин. Является первым антибиотиком в классе глицициклинов. Антимикробные характеристики, хорошая тканевая фармакокинетика и данные клинических исследований обосновывают применения тигециклина при CRE инфекциях. Препарат обладает широким спектром, включающим не только энтеробактерии и *Acinetobacter baumannii*, в том числе MDR и XDR штаммы, а также грамположительные микроорганизмы (стафилококки и энтерококки) и анаэробы. Высокая антимикробная активность тигециклина против CRE с различными карбапенемами (KPC, OXA-48 и MBL) делает перспективным применение его при таких инфекциях. Однако есть ряд лимитирующих факторов, в частности, бактериостатический характер действия, данные о недостаточной клинической эффективности при тяжёлых инфекциях, низкие концентрации в крови. В инструкции по медицинскому применению отсутствует важное показание — нозокомиальная пневмония, поэтому назначение тигециклина по этому показанию является off-label, хотя широко применяется в медицинской практике. Так же осложняет применение тигециклина отсутствие официальных критериев чувствительности *K.pneumoniae* и других энтеробактерий, кроме *E.coli*.

В рандомизированных клинических исследованиях и метаанализах показана более высокая эффективность тигециклина в комбинированной терапии [90, 91, 118], а кроме того, обсуждается вопрос адекватности дозирования антибиотика. В частности, в метаанализе W. Ni с соавт. [118] показано, что тигециклин в комбинированном применении не уступает другим антибиотикам при CRE инфекциях, но в то же время тигециклин в комбинации с двумя антибиотиками оказался эффективнее чем комбинация с одним антибиотиком; также относительный риск 30-дневной летальности при применении тигециклина в стандартной дозе (100 мг/сут) был достоверно выше по сравнению с двойной дозой — 200 мг/сут (RR=2,25, 95% ДИ 0,55–9,24, $p=0,26$), а подгруппе пациентов в ОРИТ этот риск составил 12,48 (2,06–75,48). Следует отметить, что в соответствии с инструкцией по медицинскому применению максимально разрешённая суточная доза ти-

гексиклина составляет 100 мг. Обнадёживает факт эффективности тигециклина в отдельных клинических исследованиях при CRE инфекциях, и наличие синергизма *in vitro* между тигециклином и колистином [119].

Фосфомицин. Фосфомицин *in vitro* проявляет активность против некоторых штаммов карбапенемазопродуцирующих энтеробактерий, в частности, продуцентов KPC и NDM карбапенемаз с очень большим разбросом данных по количеству чувствительных штаммов — от 36 до 96% [27, 120]. В то же время клинических данных об эффективности фосфомицина при CRE крайне мало, и они ограничиваются отдельными нерандомизированными исследованиями с небольшим количеством пациентов [121]. В обзорных и аналитических статьях, систематизирующих клинические наблюдения, летальность при в/в применении фосфомицина для лечения CRE инфекций существенно варьировала от 18 до 41% [91, 122, 123].

Вероятно, фосфомицин может быть в арсенале антибиотиков для лечения CRE инфекций. Наиболее обосновано применение антибиотика в качестве средства целенаправленной терапии и обязательно в комбинации с другими антибиотиками, так как эффективность фосфомицина в режиме монотерапии не подтверждена в рандомизированных исследованиях. Кроме того, известно, что при монотерапии фосфомицином может быстро формироваться устойчивость к антибиотикам у энтеробактерий [122, 124]. Наконец, оптимальное дозирование фосфомицина при CRE не

установлено. В Российской инструкции по медицинскому применению фосфомицина разрешена суточная доза 12 г, а в зарубежных исследованиях эффективность показана при CRE инфекциях в случае применения более высоких суточных доз — от 16 до 24 г [122, 123].

Цефтазидим/авибактам. Представляет собой комбинацию антипсевдомонадного цефалоспорины III поколения и нового ингибитора бета-лактамаз не бета-лактамной структуры авибактама. Проявляет высокую активность против энтеробактерий, продуцирующих сериновые карбапенемазы классов A и D, не активен против продуцентов MBL. Характеризуется наиболее высокой среди всех антибиотиков антимикробной активностью против микроорганизмов с карбапенемазами KPC и OXA-48, в том числе штаммов, устойчивых к полимиксинам, а также проявляет активность против продуцентов цефалоспориноз классов A и C (БЛРС и AmpC). Кроме того, активен против *Pseudomonas aeruginosa*, в т. ч. MDR штаммов.

В настоящее время цефтазидим/авибактам является единственным антибиотиком, эффективность которого при лечении CRE инфекций документирована в монотерапии. Причём в большинстве исследований показано его преимущество по сравнению со стандартными комбинированными режимами терапии. В комбинации с азтреонамом активен против продуцентов MBL.

Цефтазидим/авибактам может применяться для лечения различных инфекций — нозокоми-

Таблица 9. Результаты сравнительных исследований цефтазидима/авибактама и других антибиотиков

Исследование, год, страна, методология	Число пациентов	Характеристика пациентов	Тип карбапенемазы	Успех лечения/выздоровление, %			30-дневная летальность, %		
				Ц/А	Другие	p	Ц/А	Другие	p
J. J. Castón, 2017 [125] Испания, РС, МЦ	Ц/А – 8 Другие – 23	Гематологические пациенты с нейтропенией и бактериемией	OXA-48 KPC	85,7	34,8	0,03	25	52,2	0,19
R. K. Shields, 2017 [126] США, РС	Ц/А – 13 Другие – 96	Бактериемия	KPC	85	37–48	0,006	8 (90-дн.: 8)	32 (90-дн.: 45)	0,10 0,01
D. van Duin, 2018 [127] США, РС	Ц/А – 38 Колистин – 99	АИ – 46% НП – 22% ИМВП – 14%	KPC	НД	НД	—	9	32	0,001
M. Tumbarello, 2019 [128] Италия, РС, МЦ	Ц/А – 104 Другие – 104	Бактериемия; разные инфекции	KPC	НД	НД	—	36,5 МТ: 40,9	55,9 МТ: 77,8	0,005 0,008
V. M. Alraddadi, 2019 [129] Саудовская Аравия, РС	Ц/А – 10 Другие – 28	Разные инфекции; 70% с бактериемией	OXA-48 (80%) NDM (10%)	40	39	0,99	50 АЛ: 20	57,1 АЛ: 39,3	0,7 0,19
R. Ackley, 2020 [130] США, РС, МЦ	Ц/А – 105 Мер/В – 26	Разные инфекции; 40% с бактериемией	KPC	61,9	69,2	0,49	19,1	11,5	0,57
M. Falcone, 2020 [131] Италия, РС, МЦ	Ц/А+АЗ – 52 Другие – 50	Разные инфекции; 34% – ИСТ; 27% – септический шок	NDM VIM	75	48	0,005	19,2	44	0,007
V. Tsolaki, 2020 [132] Греция, РС	Ц/А – 41 Другие – 33	Пациенты в ОРИТ на ИВЛ, разные инфекции, 1/3 с бактериемией	KPC	80,5 ЭР: 94,3	52,8 ЭР: 67,7	0,01 0,02	14,6	38,3	0,03

Примечание. Методология исследования: РС – ретроспективное; ПС – проспективное; МЦ – многоцентровое. Ц/А – цефтазидим/авибактам; Мер/В – меропенем/ваборбактам; АЗ – азтреонам; АИ – ангиогенная инфекция; НП – нозокомиальная пневмония; ИМВП – инфекция мочевыводящих путей; МТ – монотерапия (один активный антибиотик); АЛ – атрибутивная летальность; ИСТ – иммуносупрессивная терапия; ЭР – эрадикация.

альной пневмонии, абдоминальных инфекций, инфекций мочевыводящих путей. Важное показание в инструкции — инфекции, вызванные полирезистентными микроорганизмами при ограниченной опции другой терапии, то есть, по существу, имеются ввиду инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями.

В настоящее время клиническая эффективность цефтазидима/авибактама документирована в 8 сравнительных и 11 несравнительных исследованиях. Результаты сравнительных исследований представлены в табл. 9 [125–132]. В 4 исследованиях [125, 126, 131, 132] документирована достоверно более высокая клиническая эффективность цефтазидима/авибактама по сравнению с другими комбинированными режимами антибактериальной терапии в случае CRE с документированной продукцией карбапенемаз KPC, VIM, NDM, OXA-48. Важно, что эффективность цефтазидима/авибактама подтверждена как в комбинированном режиме, так и монотерапии. В 5 исследованиях [126–128, 131, 132] показано, что лечение цефтазидимом/авибактамом сопровождается достоверно более низкой летальностью по сравнению с другими антибиотиками. В 3 исследованиях [126–128] в многофакторном анализе установлено, что лечение цефтазидимом/авибактамом является независимым предиктором успеха терапии и выздоровления пациентов с CRE инфекциями. В работе M. Falcone с соавт. [131] показано, что цефтазидим/авибактам в комбинации с азтреонамом эффективен при инфекциях, вызванных продуцентами MBL — NDM и VIM.

В 10 несравнительных исследованиях [133–142] эффективность цефтазидима/авибактама изучена в режиме монотерапии или в комбинации с другими антибиотиками при лечении инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз KPC и OXA-48. Клиническая эффективность в этих исследованиях составила от 50 до 85%, микробиологический эффект достигнут у 63–91% пациентов; 30-дневная или внутрибольничная летальность была от 16 до 55%. Большой разброс в показателях эффективности можно объяснить разнородностью групп пациентов, у которых проводилось исследование. В работах, изучавших эффективность цефтазидима/авибактама в случае карбапенемазы OXA-48 [136, 139, 142] клиническая эффективность составила 63–77%, микробиологическая — 63–91%.

Равная эффективность цефтазидима/авибактама в режиме монотерапии и комбинированном режиме показана в работах R. K. Shields [133] (выздоровление в 58 и 64%), A. Sousa [136] (летальность 22 и 27%) и C. De la Calle [142] (90-дневная летальность 14,3 и 30%, $p=0,62$). Эффективность цефтазидима/авибактама у иммунокомпрометированных пациентов ранее была продемонстри-

рована в работах J. J. Caston [125] и M. Falcone [131], а также была подтверждена в новом исследовании W. Chen с соавт. [140] у 9 пациентов после трансплантации лёгких: эрадикация была достигнута у 9 из 10 пациентов, и внутрибольничная летальность была низкая — 11,1%.

В Испанском исследовании E. Shaw с соавт. [143] показана эффективность цефтазидима/авибактама в комбинации с азтреонамом при лечении инфекций, вызванных продуцентами карбапенемаз NDM+OXA-48: 30-дневная летальность составила 30%, а 60% пациентов выздоровели и были выписаны.

Важные практические результаты показаны в двух исследованиях, что эффективность цефтазидима/авибактама зависит от сроков его назначения. В работе E. Temkin с соавт. [137] выжившим пациентам цефтазидим/авибактам был назначен раньше (через 10 дней после диагностики инфекции) по сравнению с умершими (15 дней, $p>0,05$); клинический эффект был достигнут также при назначении цефтазидима/авибактама в более ранние сроки (9 и 21 день, $p=0,06$), так же как и эрадикация возбудителя (8 и 29 дней, $p=0,01$). В нашей работе [139] умершие пациенты стали получать цефтазидим/авибактам существенно позже по сравнению с выжившими (через 14,5 и 9,1 дней, $p=0,012$).

В двух ранних метаанализах [144, 145] сравнивали эффективность цефтазидима/авибактама и других антибиотиков при всех инфекциях и возбудителях вне зависимости от их резистентности. При абдоминальных инфекциях достоверных различий в эрадикации и клинической эффективности сравниваемых антибиотиков не выявлено, а при осложнённых инфекциях мочевыводящих путей вероятность достижения эрадикации на фоне цефтазидима/авибактама была выше ($R=1,79, 0,99-3,22$) [144]. В другой работе [145] лечение цефтазидимом/авибактамом не отличалось по клинической и микробиологической эффективности от препаратов сравнения.

В метаанализе H. Zhong с соавт. [146] сравнивали результаты лечения инфекций, вызванных CRE, цефтазидимом/авибактамом и другими антибиотиками. Результаты метаанализа показали, что лечение цефтазидимом/авибактамом ассоциируется с достоверно более высокой вероятностью выздоровления ($RR=1,61, 95\% \text{ ДИ } 1,13-2,29$) и более низкой летальностью ($RR = 0,29, 95\% \text{ ДИ } 0,13-0,60$). Наиболее отчётливые различия цефтазидима/авибактама по сравнению с другими режимами терапии выявлены при ангиогенных и мочевых инфекциях.

В метаанализе L. Onorato с соавт. [147] показано, что летальность при инфекциях, вызванных продуцентами карбапенемаз KPC и OXA-48, не различалась при применении цефтазидима/ави-

бактама в монотерапии и комбинированном режиме (31,2 и 38,7%), так же как и эрадикация возбудителей — 61,9 и 63,3%.

В систематическом обзоре A. Stewart с соавт. [148] установлено, что в работах, посвящённых применению цефтазида/авибактама при инфекциях, вызванных продуцентами карбапенемаз ОХА-48, средний показатель эффективности составил 70%.

Таким образом, клинические исследования документировали высокую эффективность цефтазида/авибактама как в комбинированной, так и монотерапии инфекций, вызванных продуцентами сериновых карбапенемаз ОХА-48 и КРС, а в комбинации с азтреонамом при инфекциях, вызванных продуцентами MBL — NDM, VIM. Причём раннее назначение цефтазида/авибактама ассоциировалось с выздоровлением пациентов и меньшей летальностью. Цефтазидим/авибактам представляет собой оптимальную опцию лечения CRE инфекций [149]. Следует сделать вывод, что цефтазим/авибактам в настоящее время может быть обоснованно рассматриваться как антибиотик 1-й линии терапии инфекций, вызванных энтеробактериями с документированной или предполагаемой продукцией карбапенемаз.

Таблица 10. Фармакодинамическая и клиническая характеристика антибиотиков, потенциально эффективных при лечении инфекций, вызванных *Enterobacterales* — продуцентами карбапенемаз

Рекомендации	
Микробиологам	Клиницистам
<p>1. Разработать в лаборатории СОПы и алгоритмы тестирования микроорганизмов с предполагаемой или документированной продукцией карбапенемаз</p> <p>2. Проводить скрининг на карбапенемазы у <i>Enterobacterales</i> в соответствии с рекомендациями EUCAST 2017 г.</p> <p>3. Проводить детекцию карбапенемаз у штаммов <i>Enterobacterales</i>, устойчивых к карбапенемам</p> <p>— Фенотипическую — тесты CIM, eCIM, Carba-NP</p> <p>— ПЦР</p> <p>— Дифференцировка сериновых и MBL — ЕДТА</p> <p>4. Определять количественную чувствительность CRE к меропенему, полимиксину, тигециклину, цефтазидиму/авибактаму</p> <p>5. При подозрении на CRE дальнейшее тестирование микроорганизма должно быть приоритетным с целью выдачи клиницистам промежуточного и окончательного результата в минимальные сроки</p> <p>6. При выделении CRE необходимо SOS извещение клиницистам</p>	<p>1. Разработать и утвердить в медицинской организации СОПы по оказанию медицинской помощи пациентам с CRE инфекциями и утвердить протокол лечения этих инфекций</p> <p>2. Утвердить гл. врачом перечень антибиотиков для лечения CRE инфекций и их неснижаемый запас в аптеке для обеспечения их доступности для пациентов в ОРИТ</p> <p>3. Планирование проведения расширенного обсуждения тактики ведения пациента с привлечением специалистов разного профиля (консилиум) — начмед, клинический фармаколог, терапевт, микробиолог, эпидемиолог и другие специалисты по мере необходимости</p> <p>4. Назначить комбинированную антибактериальную терапию с учётом данных локального микробиологического мониторинга при извлечении из лаборатории о выделении CRE</p> <p>5. Назначать антибиотики в максимальных разрешённых дозах с фармакодинамической оптимизацией их введения, особенно у пациентов с сепсисом и получающих ЗПТ</p> <p>6. При определении длительности антибактериальной терапии целесообразно учитывать не только клинический эффект, но и эрадикацию возбудителя с эпидемиологической целью</p> <p>7. Ежеквартально проводить аудит правильности лечения пациентов с CRE инфекциями</p>
Эпидемиологам	Клиническим фармакологам
<p>1. Организовать регистрацию инфекций в стационаре, вызванных проблемными полirezистентными микроорганизмами, прежде всего, продуцентами карбапенемаз</p> <p>2. Обеспечить в стационаре в рутинной практике детекцию и идентификацию карбапенемаз</p> <p>3. С целью понимания эпидемиологического процесса распространения карбапенемаз для некоторых штаммов CRE обеспечить проведение их генотипирования для определения сиквенс-типов карбапенемаз</p> <p>4. Организовать в отделениях мероприятия по ограничению распространения микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы</p> <p>5. Проводить обучение медицинского персонала по вопросам профилактики распространения инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими бактериями</p>	<p>1. Разработать и утвердить в медицинской организации СОПы по оказанию медицинской помощи пациентам с CRE инфекциями и утвердить протокол лечения этих инфекций</p> <p>2. Утвердить гл. врачом перечень антибиотиков для лечения CRE инфекций и их неснижаемый запас в аптеке для обеспечения их доступности для пациентов в ОРИТ</p> <p>3. С целью понимания эпидемиологического процесса распространения карбапенемаз для некоторых штаммов CRE обеспечить проведение их генотипирования для определения сиквенс-типов карбапенемаз</p> <p>4. Осуществлять консультации пациентов с инфекциями, вызванными карбапенеморезистентными бактериями</p> <p>5. Обеспечить междисциплинарное взаимодействие специалистов при обсуждении вопросов ведения пациентов с CRE инфекциями</p> <p>6. Регулярно проводить обучение врачей по проблеме диагностики и лечения инфекций, вызванных карбапенеморезистентными бактериями</p> <p>7. Ежеквартально проводить аудит правильности лечения пациентов с CRE инфекциями</p>

Тактические вопросы ведения пациентов с инфекциями, вызванными карбапенем-резистентными энтеробактериями

Учитывая широкое распространение карбапенемаз в наших стационарах как в ОРИТ, так и других отделениях, а также появление карбапенемаз в этиологической структуре внебольничных инфекций, необходимо осуществить в медицинских организациях ряд мероприятий по улучшению диагностики этих инфекций и оптимизации антимикробной терапии (табл. 10). В настоящее время экспертами подчеркивается, что вопросы ведения пациентов с CRE инфекциями и профилактики таких инфекций должны быть приоритетными задачами больничных программ Antimicrobial Stewardship [18, 94, 150]. Удивляет тот факт, что в современных зарубежных Guidelines практически не уделяется внимание проблеме антибиотикорезистентности, связанной с карбапенемазопродуцирующими *Enterobacterales* [151, 152]. В Российских рекомендациях по Antimicrobial Stewardship — программе SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии), в документах 2016 г. и 2018 г. приводятся данные о проблеме CRE и представле-

ны базовые алгоритмы ведения таких пациентов [52, 153]. Недавно утвержден документ, разработанный экспертами нескольких общественных организаций в РФ [154], посвященный диагностике и антибактериальной терапии инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, в том числе CRE.

Алгоритм выбора антибиотиков при CRE инфекциях

В некоторых зарубежных публикациях предприняты попытки сформулировать рекомендации по тактике антибактериальной терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, как общие, так и дифференцированные в зависимости от типа карбапенемазы [34, 35, 47, 155].

На основании приведённых в настоящей работе данных, нам представляется возможным рекомендовать следующие схемы ведения пациентов:

1. Алгоритм ведения пациента с сепсисом и подозрением на инфекцию, вызванную CRE, и эмпирический выбор антибиотиков (рис. 5);
2. Алгоритм микробиологической диагностики CRE и выбора режима антибактериальной терапии (рис. 6)

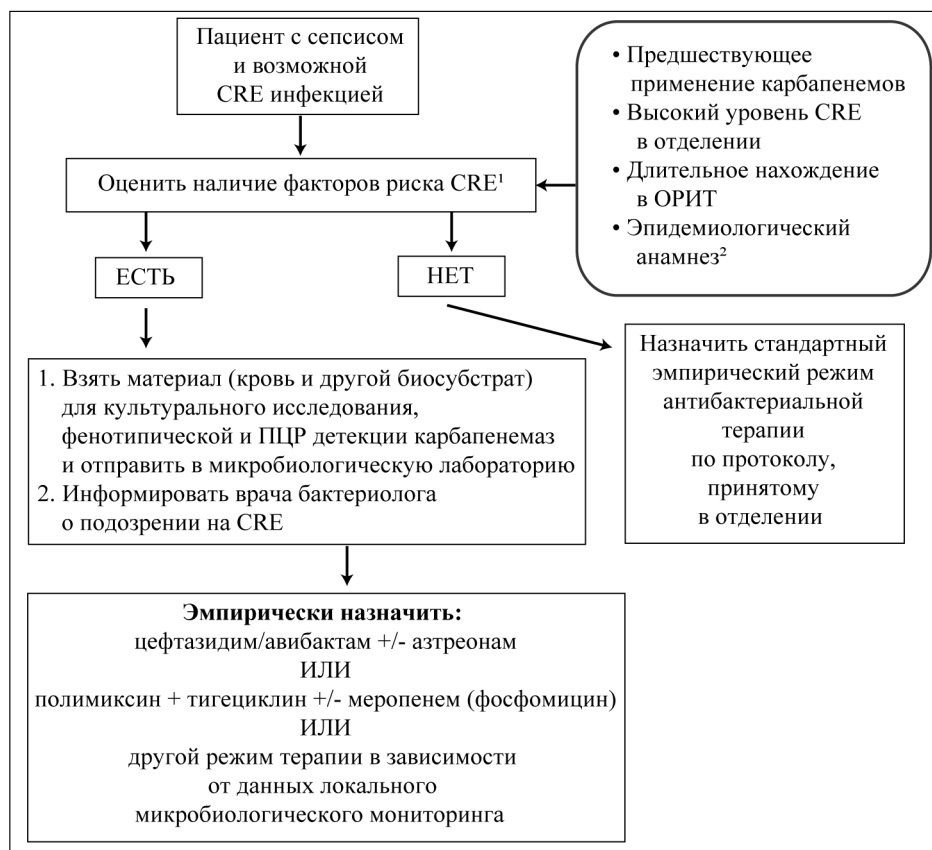


Рис. 5. Алгоритм ведения пациента с сепсисом и подозрением на инфекцию, вызванную карбапенеморезистентными энтеробактериями (CRE).

Примечание. ¹ — подробно основные и дополнительные факторы риска представлены в табл. 3. ² — поездка в ближайшие 3 месяца в регионы с 4–5 эпидемиологическим уровнем распространения карбапенемаз (см. табл. 3).

3. Целенаправленный выбор антибиотиков 1-й и 2-й линии терапии в зависимости от типа карбапенемазы (табл. 11).

В заключение хочется ещё раз подчеркнуть важность проблемы карбапенеморезистентности, которая в настоящее время является одной из важнейших в медицине. Эта проблема в последние годы приобрела особую актуальность вследствие глобального распространения этих микроорганизмов во всех странах мира и крайне ограниченных возможностях эффективного лечения таких инфекций современными антибиотиками. При сохранении этих тенденций антибиотикорезистентности и отсутствия скоординированных усилий медиков, общественности, а также законодательной и исполнительной власти, мы реально окажемся в ситуации

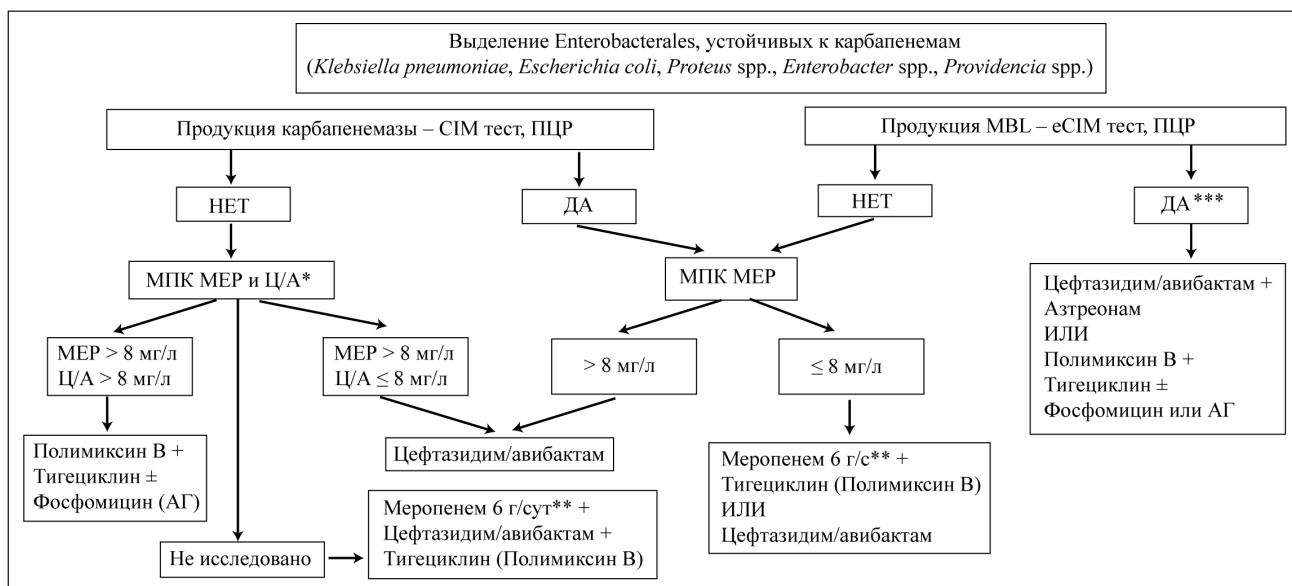


Рис. 6. Алгоритм детекции карбапенемаз при выделении карбапенеморезистентных *Enterobacteriales* и антибактериальной терапии в зависимости от типа карбапенемазы.

Примечание. Ц/А – цефтазидим/авибактам; МЕР – меропенем; CIM – Carbapenemase inactivation method – метод инактивации карбапенемов; eCIM – модифицированный CIM тест; MBL – металло-бета-лактамаза. * – или соответствующая зона задержки роста в мм; ** – или дорипенем 3 г/с или имипенем 4 г/с; *** – или не исследовано.

Таблица 11. Выбор антибиотиков при лечении инфекций, вызванных карбапенеморезистентными *Enterobacteriales* с установленным типом карбапенемазы

Карбапенемаза	1-я линия терапии	2-я линия терапии
KPC	Цефтазидим/авибактам	Полимиксин + тигециклин ± фосфомицин или аминогликозид; Меропенем* + тигециклин или полимиксин
OXA-48	Цефтазидим/авибактам	Меропенем* + тигециклин или полимиксин
NDM	Цефтазидим/авибактам + азтреонам	Полимиксин + тигециклин ± меропенем (или фосфомицин или аминогликозид)
NDM + OXA-48	Цефтазидим/авибактам + азтреонам	Полимиксин + тигециклин ± фосфомицин или аминогликозид; Меропенем* + тигециклин или полимиксин
VIM	Не определена	Цефтазидим/авибактам + азтреонам; Полимиксин + тигециклин ± фосфомицин или аминогликозид
GES	Не определена	Цефтазидим/авибактам; Меропенем* + тигециклин или полимиксин

Примечание. * – при МПК от 2 до 8 мг/л – 6 г/сут, 3 ч. инфузия; могут быть использованы другие карбапенемы – дорипенем 3 г/сут или имипенем 4 г/сут.

отсутствия эффективных антибиотиков и наступления постантибиотической эпохи, о чем неоднократно предупреждали ВОЗ [15], CDC [16] и различные общественные медицинские организации [154]. По крайней мере, врачи должны осознать сложившуюся ситуацию с антибиотикорезистентностью, понимать ограниченные возможности карбапенемов и других антибиотиков при эмпирической терапии нозокомиальных инфекций. При решении вопроса о назначении анти-

микробной терапии необходимо у каждого пациента оценивать риски полирезистентных возбудителей, прежде всего, устойчивых к карбапенемам, то есть применять на практике рекомендации СКАТ.

Дисклеймер. Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция авторов, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

ЛИТЕРАТУРА

- Sanders C.C., Sanders W.E. Jr. Emergence of resistance to cefamandole: possible role of ceftaxime-inducible beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 1979; 15 (6): 792–797.
- Gazouli M., Sidorenko S.V., Tzelepi E., Kozlova N.S., Gladin D.P., Tzouveleki L.S. A plasmid-mediated beta-lactamase conferring resistance to ceftotaxime in a *Salmonella typhimurium* clone found in St Petersburg, Russia. *J Antimicrob Chemother* 1998; 41 (1): 119–121.
- Сидоренко С.В., Строчунский Л.С., Ахмедова Л.И. и др. Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении нозокомиальных инфекций (исследование «Micromax»). *Антибиотики и химиотерапия*. 1999. — № 11. — С. 7. / Sidorenko S.V., Strachunskij L.S., Akhmedova L.I. i dr. Rezul'taty mnogotsentrovogo issledovaniya sravnitel'noj aktivnosti tsefepima i drugikh antibiotikov v otnoshenii vzbuditelej tyazhelykh nozokomial'nykh infektsij (issledovanie «Micromax»). *Antibiotiki i Khimioter* 1999; 11: 7. [in Russian]
- Jones R.N., Pfaller M.A.; MYSTIC Study Group (Europe). Antimicrobial activity against strains of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. with resistance phenotypes consistent with an extended-spectrum beta-lactamase in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9 (7): 708–712.

5. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И. и др. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2008. — Т. 10. — № 2. — С. 96–112. / *Reshed'ko G.K., Ryabkova E.L., Krechikova O.I. et al. Rezistentnost' k antibiotikam gramotritsatel'nykh возбуdivitelej nozokomial'nykh infektsij v ORIT mnogoprofil'nykh stacionarov Rossii. Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya* 2008; 10 (2): 96–112. [in Russian]
6. Nathisuwan S., Burgess D.S., Lewis J.S. Extended-spectrum beta-lactamases: epidemiology, detection, and treatment. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (8): 920–928.
7. Яковлев С.В., Суворова М.П., Белобородов В.Б. и др. Распространённость и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ. Антибиотики и химиотер. — 2016. — Т. 61. — № 5–6. — С. 32–42. / *Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Beloborodov V.B. et al. Rasprostranennost' i klinicheskoe znachenie nozokomial'nykh infektsij v lechebnykh uchrezhdeniyakh Rossii: issledovanie ERGINI. Antibiotiki i khimioter* 2016; 61: 5–6: 32–42. [in Russian]
8. Яковлев С.В., Белобородов В.Б., Сидоренко С.В. и др. Анализ адекватности стартовых эмпирических режимов антибактериальной терапии при тяжёлых нозокомиальных инфекциях (исследование АСЭТ). Клиническая фармакология и терапия. — 2006. — Т. 15. — № 2. — С. 1–8. / *Yakovlev S.V., Beloborodov V.B., Sidorenko S.V. et al. Analiz adekvatnosti startovykh empiricheskikh rezhimov antibakterial'noj terapii pri tyazhelykh nozokomial'nykh infektsiyakh (issledovanie ASET). Klinicheskaya farmakologiya i terapiya* 2006; 15 (2): 1–8. [in Russian]
9. Стратегия и тактика применения антимикробных средств в лечебных учреждениях России: Российские национальные рекомендации. Под ред. В.С. Савельева, Б.Р. Гельфанда, С.В. Яковлева. — М.: ООО «Компания БОРГЕС», 2012. — 92 с. / *Strategiya i takтика primeneniya antimikrobnyykh sredstv v lechebnykh uchrezhdeniyakh Rossii: Rossijskie natsional'nye rekomendatsii. Pod red. V.S. Savel'eva, B.R. Gel'fanda, S.V. Yakovleva. — M.: OOO «Kompaniya BORGES», 2012; 92. [in Russian]*
10. Авдеев С.Н., Белобородов В.Б., Белоцерковский Б.З. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. Под ред. Б.Р. Гельфанда. 2-е изд., пер. и дополн. М.: Медицинское информационное агентство, 2016. — 176 с. / *Avdeev S.N., Beloborodov V.B., Belotserkovskij B.Z. et al. Nozokomial'naya pnevmoniya u vzroslykh. Rossijskie natsional'nye rekomendatsii. Pod red. B.R. Gel'fanda. 2-e izd., per. i dopoln. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2016; 176. [in Russian]*
11. ECDC Antimicrobial Resistance and Healthcare-Associated Infections Programme. Antimicrobial resistance 2010: global attention on carbapenemase-producing bacteria. *Euro Surveill.* 2010;15 (46): 19719. doi:10.2807/ese.15.46.19719-en.
12. Grundmann H., Livermore D.M., Giske C.G. et al. Carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae in Europe: conclusions from a meeting of national experts *Euro Surveill* 2010; 15 (46): 19711. doi:10.2807/ese.15.46.19711-en.
13. Kumarasamy K.K., Toleman M.A., Walsh T.R. et al. Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 2010; 10 (9): 597–602.
14. Struelens M.J., Monnet D.L., Magiorakos A.P., Santos O'Connor F., Giesecke J.; *European NDM-1 Survey Participants*. New Delhi metallo-beta-lactamase 1-producing Enterobacteriaceae: emergence and response in Europe. *Euro Surveill* 2010; 15 (46): 19716. doi:10.2807/ese.15.46.19716-en.
15. Antimicrobial Resistance Global Report on surveillance. Webcast of Q-A Session on global report on surveillance, 2014 (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1).
16. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Antibiotic resistance threats in the United States (2013). 2014. Web site. <http://www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/arthreats-2013-508.pdf>.
17. Doumith M., Ellington M.J., Livermore D.M., Woodford N. Molecular mechanisms disrupting porin expression in ertapenem-resistant *Klebsiella* and *Enterobacter* spp. clinical isolates from the UK. *J Antimicrob Chemother* 2009; 63 (4): 659–667.
18. Elshamy A.A., Aboshanab K.M. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Future Sci OA* 2020; 6 (3): FSO438.
19. MacVane S.H. Antimicrobial resistance in the intensive care unit: a focus on gram-negative bacterial infections. *J Intensive Care Med* 2017; 32 (1): 25–37.
20. Bush K. Past and present perspectives on β -lactamases. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62 (10): e01076-18.
21. Potter R.F., D'Souza A.W., Dantas G. The rapid spread of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Drug Resist Updat* 2016; 29: 30–46.
22. Yigit H., Queenan A.M., Anderson G.J. et al. Novel carbapenem-hydrolyzing beta-lactamase, KPC-1, from a carbapenem-resistant strain of *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45 (4): 1151–1161.
23. Guh A.Y., Bulens S.N., Mu Y. et al. Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae in 7 US Communities, 2012–2013. *JAMA* 2015 Oct 13; 314 (14): 1479–1487.
24. van Duin D., Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Virulence* 2017; 8 (4): 460–469.
25. Albiger B., Glasner C., Struelens M.J., Grundmann H., Monnet D.L., *European Survey of Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae (EuSCAPE) working group*. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in Europe: assessment by national experts from 38 countries, May 2015. *Euro Surveill.* 2015; 20 (45): doi: 10.2807/1560-7917.ES.2015.20.45.30062.
26. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S. et al. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia. *Int J Antimicrob Agents* 2014; 44 (2): 152–155.
27. Сухорукова М.В., Эдельштейн М.В., Иванчик Н.В. и др. Антибиотико-резистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacteriales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования «МАРАФОН 2015–2016». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. — 2019. — Т. 21. — № 2. — С. 147–159. / *Sukhorukova M.V., Edel'shtein M.V., Ivanchik N.V. et al. Antibiotikorezistentnost' nozokomial'nykh shtammov Enterobacteriales v stacionarakh Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo epidemiologicheskogo issledovaniya «MARAFON 2015-2016». Klinicheskaya Mikrobiologiya i Antimikrobnaya Khimioterapiya* 2019; 21 (2): 147–159. [in Russian]
28. Poirel L., Heritier C., Tolun V., Nordmann P. Emergence of oxacillinase-mediated resistance to imipenem in *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:15–22.
29. Baran I., Aksu N. Phenotypic and genotypic characteristics of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a tertiary-level reference hospital in Turkey. *Ann Clin Microbiol Antimicrob* 2016; 15: 20.
30. Yong D., Toleman M.A., Giske C.G., Cho H.S., Sundman K., Lee K., Walsh T.R. Characterization of a new metallo-beta-lactamase gene, bla(NDM-1), and a novel erythromycin esterase gene carried on a unique genetic structure in *Klebsiella pneumoniae* sequence type 14 from India. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 5046–5054.
31. Walsh T.R., Weeks J., Livermore D.M., Toleman M.A. Dissemination of NDM-1 positive bacteria in the New Delhi environment and its implications for human health: an environmental point prevalence study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11: 355–362.
32. Borah V.V., Saikia K.K., Chandra P., Hazarika N.K., Chakravarty R. New Delhi metallo-beta-lactamase and extended spectrum beta-lactamases co-producing isolates are high in community-acquired urinary infections in Assam as detected by a novel multiplex polymerase chain reaction assay. *Indian J Med Microbiol* 2016; 34: 173–182.
33. Barantsevich E.P., Churkina I.V., Barantsevich N.E., Pelkonen J., Schlyakhto E.V., Woodford N. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* producing NDM-1 carbapenemase in Saint Petersburg, Russia. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68 (5): 1204–1206.
34. Bassetti M., Righi E., Vena A., Graziano E., Russo A., Peghin M. Risk stratification and treatment of ICU-acquired pneumonia caused by multidrug-resistant/extensively drug-resistant/pandrug-resistant bacteria. *Curr Opin Crit Care* 2018; 24 (5): 385–393.
35. Bassetti M., Carmelutti A., Peghin M. Patient specific risk stratification for antimicrobial resistance and possible treatment strategies in gram-negative bacterial infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15 (1): 55–65.
36. Национальная концепция профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и информационный материал по ее положению. В.И. Покровский, В.Г. Акимкин, Н.И. Брико и др. — Н. Новгород: Издательство «Ремедиум Приволжье», 2012. — 84 с. / *Natsional'naya kontseptsiya profilaktiki infektsij, svyazannykh s okazaniem meditsinskoj pomoshchi, i informatsionnyj material po ee polozheniyam. V.I. Pokrovskij, V.G. Akimkin, N.I. Briko i dr. — N. Novgorod: Izdatel'stvo «Remedium Privolzh'e», 2012. — 84 s. [in Russian]*
37. Fraenkel-Wandel Y., Raveh-Brawer D., Wiener-Well Y., Yinnon A.M., Assous M.V. Mortality due to blaKPC *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71 (4): 1083–1087.
38. Hauck C., Cober E., Richter S.S. et al. Spectrum of excess mortality due to carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infections. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22 (6): 513–519.
39. Mariappan S., Sekar U., Kamalanathan A. Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: Risk factors for infection and impact of resistance on outcomes. *Int J Appl Basic Med Res* 2017; 7 (1): 32–39.
40. Neuner E.A., Yeh J.Y., Hall G.S. et al. Treatment and outcomes in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2011; 69 (4): 357–362.
41. Patel G., Huprikar S., Factor S.H., Jenkins S.G., Calfee D.P. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 (12): 1099–1106.
42. Borer A., Saidel-Odes L., Riesenber K. et al. Attributable mortality rate for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30 (10): 972–976.
43. Bykov A., Suvorova M., Sychev I. et al. Infections in the intensive care unit caused by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and

- Acinetobacter baumannii*: clinical and microbiological characteristics and outcome [abstract]. 29th European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Amsterdam, The Netherlands, April 13–16, 2019. www.escmid.org
44. Anderson D.J., Engemann J.J., Harrell L.J., Carmeli Y., Reller L.B., Kaye K.S. Predictors of mortality in patients with bloodstream infection due to ceftazidime-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50 (5): 1715–1720.
 45. Falagas M.E., Tansarli G.S., Karageorgopoulos D.E., Vardakas K.Z. Deaths attributable to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Emerg Infect Dis* 2014; 20 (7): 1170–1175.
 46. DBen-David D., Kordevani R., Keller N. et al. Outcome of carbapenem resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (1): 54–60.
 47. Igbino O., Dogho P., Osadiaye N. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A retrospective review of treatment and outcomes in a long-term acute care hospital. *Am J Infect Control* 2020; 48 (1): 7–12.
 48. Falagas M.E., Lourida P., Poulidakos P., Rafailidis P.I., Tansarli G.S. Antibiotic treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: systematic evaluation of the available evidence. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58 (2): 654–663.
 49. Zilberberg M.D., Nathanson B.H., Sulham K., Fan W., Shorr A.F. Carbapenem resistance, inappropriate empiric treatment and outcomes among patients hospitalized with Enterobacteriaceae urinary tract infection, pneumonia and sepsis. *BMC Infect Dis* 2017; 17 (1): 279.
 50. Lodise T.P., Berger A., Altincatal A. et al. Antimicrobial resistance or delayed appropriate therapy — does one influence outcomes more than the other among patients with serious infections due to carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible Enterobacteriaceae? *Open Forum Infect Dis* 2019; 6 (6): ofz1194.
 51. Vargas-Alzate C.A., Higuera-Gutiérrez L.F., López-López L., Cienfuegos-Gallet A.V., Jiménez Quiceno J.N. High excess costs of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in an endemic region. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 51 (4): 601–607.
 52. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. М.: Издательство «Перо», 2018. — 156 с. / Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoy Terapii) pri okazanii stacionarnoy meditsinskoy pomoshchi. Rossijskie klinicheskie rekomendatsii. Pod red. S.V. Yakovleva, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Protchenko. M.: Izdatel'stvo «Pero», 2018; 156. [in Russian]
 53. Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / под ред. академика РАН Б.Р. Гельфанда. — 4-е изд., доп. и перераб. — М:ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. — 408 с. / Sepsis: klassifikatsiya, kliniko-diagnosticheskaya kontseptsiya i lechenie / pod red. akademika RAN B.R. Gelf'anda. — 4-e izd., dop. i pererab. — M:ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo», 2017; 408. [in Russian]
 54. Burillo A., Muñoz P., Bouza E. Risk stratification for multidrug-resistant Gram-negative infections in ICU patients. *Curr Opin Infect Dis* 2019; 32 (6): 626–637.
 55. Corcione S., Lupia T., Maraolo A.E., Mornese Pinna S., Gentile I., De Rosa F.G. Carbapenem-sparing strategy: carbapenemase, treatment, and stewardship. *Curr Opin Infect Dis* 2019; 32 (6): 663–673.
 56. Correa L., Martino M.D., Siqueira I. et al. A hospital-based matched case-control study to identify clinical outcome and risk factors associated with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *BMC Infect Dis* 2013; 13: 80.
 57. Giannella M., Treccarichi E.M., De Rosa F.G. et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (12): 1357–1362.
 58. Zhang Y., Guo L.Y., Song W.Q., Wang Y., Dong F., Liu G. Risk factors for carbapenem-resistant *K. pneumoniae* bloodstream infection and predictors of mortality in Chinese paediatric patients. *BMC Infect Dis* 2018; 18 (1): 248.
 59. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (3): 268–281.
 60. Barlam T.F., Cosgrove S.E., Abbo L.M. et al. Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62 (10): e51–e77.
 61. de With K., Allerberger F., Amann S. et al. Strategies to enhance rational use of antibiotics in hospital: a guideline by the German Society for Infectious Diseases. *Infection* 2016; 44 (3): 395–439.
 62. Tseng W.P., Chen Y.C., Yang B.J. et al. Predicting multidrug-resistant gram-negative bacterial colonization and associated infection on hospital admission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2017; 38 (10): 1216–1225.
 63. Vasudevan A., Mukhopadhyay A., Li J., Yuen E.G., Tambyah P.A. A prediction tool for nosocomial multi-drug Resistant Gram-Negative Bacilli infections in critically ill patients — prospective observational study. *BMC Infect Dis* 2014; 14: 615.
 64. Sánchez-Romero I., Asensio A., Oteo J. et al. Nosocomial outbreak of VIM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates of multilocus sequence type 15: molecular basis, clinical risk factors, and outcome. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56 (1): 4207427.
 65. Tischendorf J., de Avila R.A., Safdar N. Risk of infection following colonization with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: A systematic review. *Am J Infect Control* 2016; 44 (5): 539–543.
 66. Tumbarello M., Treccarichi E.M., Tumietto F. et al. Predictive models for identification of hospitalized patients harboring KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58 (6): 3514–3520.
 67. Miller B.M., Johnson S.W. Demographic and infection characteristics of patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a community hospital: development of a bedside clinical score for risk assessment. *Am J Infect Control* 2016; 44 (2): 134–137.
 68. Simner P.J., Goodman K.E., Carroll K.C., Harris A.D., Han J.H., Tamma P.D. Using patient risk factors to identify whether carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections are caused by carbapenemase-producing organisms. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5 (5): ofy094.
 69. Leblebicioglu H., Rodriguez-Morales A.J., Rossolini G.M. et al. Management of infections in critically ill returning travellers in the intensive care unit-I: considerations on infection control and transmission of resistance. *Int J Infect Dis* 2016; 48: 113–117.
 70. van der Bij A.K., Pitout J.D. The role of international travel in the worldwide spread of multiresistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67 (9): 2090–2100.
 71. Dortet L., Radu I., Gautier V., Blot F., Chachaty E., Arlet G. Intercontinental travels of patients and dissemination of plasmid-mediated carbapenemase KPC-3 associated with OXA-9 and TEM-1. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61 (2): 455–457.
 72. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 10.0, 2020. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_10.0_Breakpoint_Tables.pdf
 73. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. Version 2.01, July 2017. https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf.
 74. Livermore D.M. Current epidemiology and growing resistance of gram-negative pathogens. *Korean J Intern Med* 2012; 27 (2): 128–142.
 75. Nordmann P., Gniadkowski M., Giske C.G. et al. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (5): 432–438.
 76. Cantón R., Akóva M., Carmeli Y. et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (5): 413–431.
 77. Nordmann P., Poirel L. Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria. *Clin Infect Dis* 2019; 69 (Suppl 7): S521–S528.
 78. Азеев В.А., Партина И.В., Луцицина Е.С. и др. Чувствительность грамотрицательных бактерий, продуцентов карбапенемаз, к антибиотикам различных групп. Антибиотики и химиотерапия. — 2013. — Т. 58. — № 3–4. — С. 3–6. / Ageevets V.A., Partina I.V., Lutsitsina E.S., i dr. Chuvstvitel'nost' gramotritsatel'nykh bakterij, produtsentov karbapenemaz, k antibiotikam razlichnykh grupp. Antibiotiki i Khimioterap 2013; 58 (3–4): 3–6. [in Russian]
 79. García-Castillo M., García-Fernández S., Gómez-Gil R., Pitart C., Oviaño M., Gracia-Ahufinger I., Diaz-Regañón J., Tato M., Cantón R.; iCREST Study Group. Activity of ceftazidime-avibactam against carbapenemase-producing Enterobacteriaceae from urine specimens obtained during the infection-carbapenem resistance evaluation surveillance trial (iCREST) in Spain. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 51 (3): 511–515.
 80. Spiliopoulou I., Kazmirczak K., Stone G.G. In vitro activity of ceftazidime/avibactam against isolates of carbapenem-non-susceptible Enterobacteriaceae collected during the INFORM Global Surveillance Programme (2015–17). *J Antimicrob Chemother* 2020; 75 (2): 384–391.
 81. Emeraud C., Escaut L., Boucly A. et al. Aztreonam plus Clavulanate, Tazobactam, or Avibactam for Treatment of Infections Caused by Metallo-β-Lactamase-Producing Gram-Negative Bacteria. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63 (5): e00010-19.
 82. Jayol A., Nordmann P., Poirel L., Dubois V. Ceftazidime/avibactam alone or in combination with aztreonam against colistin-resistant and carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73 (2): 542–544.
 83. Kara E.M., Yilmaz M., Tosun A.I., Celik B.O. Evaluation of the synergy of ceftazidime/avibactam in combination with colistin, doripenem, levofloxacin, tigecycline, and tobramycin against OXA-48 producing Enterobacteriales. *J Chemother* 2020 May 7; 1–8.
 84. Nicolau D.P. Focus on ceftazidime-avibactam for optimizing outcomes in complicated intra-abdominal and urinary tract infections. *Expert Opin Investig Drugs* 2015; 24 (9): 1261–1273.

85. Sader H.S., Castanheira M., Shortridge D., Mendes R.E., Flamm R.K. Antimicrobial activity of ceftazidime-avibactam tested against multidrug-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* isolates from U.S. Medical Centers, 2013 to 2016. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61 (11): e01045-17.
86. Wise M.G. et al. Prevalence of mcr-type genes among colistin-resistant Enterobacteriaceae collected in 2014–2016 as part of the INFORM global surveillance program. *PLoS One* 2018; 13: e0195281.
87. Giani T., Antonelli A., Sennati S. et al. Results of the Italian infection-Carapenem Resistance Evaluation Surveillance Trial (iCREST-IT): activity of ceftazidime/avibactam against Enterobacteriales isolated from urine. *J Antimicrob Chemother* 2020; 75 (4): 979–983.
88. Shields R.K., Clancy C.J., Hao B., Chen L., Press E.G., Iovine N.M., Kreiswirth B.N., Nguyen M.H. Effects of *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase subtypes, extended-spectrum β -lactamases, and porin mutations on the *in vitro* activity of ceftazidime-avibactam against carbapenem-resistant *K.pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59 (9): 5793–5797.
89. Livermore D.M., Meunier D., Hopkins K.L., Doumith M., Hill R., Pike R., Staves P., Woodford N. Activity of ceftazidime/avibactam against problem Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* in the UK, 2015–16. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73 (3): 648–657.
90. Nabarro L.E., Veeraraghavan B. Combination therapy for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: increasing evidence, unanswered questions, potential solutions. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34 (12): 2307–2311.
91. Lee C.S., Doi Y. Therapy of Infections due to Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens. *Infect Chemother* 2014; 46 (3): 149–164.
92. Tzouveleki L.S., Markogiannakis A., Psychogiou M., Tassios P.T., Daikos G.L. Carbapenemases in *Klebsiella pneumoniae* and other Enterobacteriaceae: an evolving crisis of global dimensions. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25 (4): 682–707.
93. Tzouveleki L.S., Markogiannakis A., Piperaki E., Souli M., Daikos G.L. Treating infections caused by carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 (9): 862–872.
94. Lasko M.J., Nicolau D.P. Carbapenem-Resistant Enterobacteriales: Considerations for Treatment in the Era of New Antimicrobials and Evolving Enzymology. *Curr Infect Dis Rep* 2020; 22 (3): 6.
95. Tumbarello M., Viale P., Viscoli C. et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K.pneumoniae*: importance of combination therapy. *Clin Infect Dis* 2012; 55 (7): 943–950.
96. Lee N.Y., Tsai C.S., Syue L.S. et al. Treatment outcome of bacteremia due to non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: role of carbapenem combination therapy. *Clin Ther* 2020; 42 (3): e33–e44.
97. Tumbarello M., Trearichi E.M., De Rosa F.G. et al. Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study. *J Antimicrob Chemother* 2015; 70 (7): 2133–2143.
98. Daikos G.L., Tsaousi S., Tzouveleki L.S. et al. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the role of carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2014; 58 (4): 2322–2328.
99. Dandekar P.K., Maglio D., Sutherland C.A., Nightingale C.H., Nicolau D.P. Pharmacokinetics of meropenem 0.5 and 2 g every 8 hours as a 3-hour infusion. *Pharmacotherapy* 2003; 23 (8): 988–991.
100. Roberts J.A., Kirkpatrick C.M., Roberts M.S., Robertson T.A., Dalley A.J., Lipman J. Meropenem dosing in critically ill patients with sepsis and without renal dysfunction: intermittent bolus versus continuous administration? Monte Carlo dosing simulations and subcutaneous tissue distribution. *J Antimicrob Chemother* 2009; 64 (1): 142–150.
101. Patel T.S., Nagel J.L. Clinical outcomes of Enterobacteriaceae infections stratified by carbapenem MICs. *J Clin Microbiol* 2015; 53 (1): 201–205.
102. Souli M., Kontopidou F.V., Papadomichelakis E., Galani I., Armaganidis A., Giamarellou H. Clinical experience of serious infections caused by Enterobacteriaceae producing VIM-1 metallo-beta-lactamase in a Greek University Hospital. *Clin Infect Dis* 2008; 46 (6): 847–854.
103. Bulik C.C., Nicolau D.P. Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55 (6): 3002–3004.
104. Cprek J.B., Gallagher J.C. Ertapenem-Containing Double-Carbapenem Therapy for Treatment of Infections Caused by Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 60 (1): 669–673.
105. Giamarellou H., Galani L., Baziaka F., Karaiskos I. Effectiveness of a double-carbapenem regimen for infections in humans due to carbapenemase-producing pandrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57 (5): 2388–2390.
106. Souli M., Karaiskos I., Masgala A., Galani L., Barmpouti E., Giamarellou H. Double-carbapenem combination as salvage therapy for untreatable infections by KPC-2-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36 (7): 1305–1315.
107. Nation R.L., Li J., Cars O. et al. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *Lancet Infect Dis* 2015; 15 (2): 225–234.
108. Nation R.L., Velkov T., Li J. Colistin and polymyxin B: peas in a pod, or chalk and cheese?. *Clin Infect Dis* 2014; 59 (1): 88–94.
109. Garonzik S.M., Li J., Thamlikitkul V. et al. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother* 2011; 55 (7): 3284–3294.
110. Teo J., Lim T.P., Hsu L.Y. et al. Extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* in a Thai hospital: a molecular epidemiologic analysis and identification of bactericidal Polymyxin B-based combinations. *Antimicrob Resist Infect Control* 2015; 4 (1): 2.
111. Tsuji B.T., Pogue J.M., Zavascki A.P. et al. International Consensus Guidelines for the optimal use of the polymyxins. *Pharmacotherapy* 2019; 39 (1): 10–39.
112. Cuhna B.C., Cuhna B.A. Antibiotic essentials. 15th edition. — Jaypee Brothers Medical Publishers, London, 2017.
113. European Medicines agency. Colistin Product Characteristics. Information to healthcare professionals. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/polymyxin-article-31-referral-european-medicines-agency-completes-review-polymyxin-based-medicines_en.pdf
114. Ni W., Cai X., Wei C. et al. Efficacy of polymyxins in the treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis. *Braz J Infect Dis* 2015; 19 (2): 170–180.
115. Yahav D., Farbman L., Leibovici L., Paul M. Colistin: new lessons on an old antibiotic. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 (1): 18–29.
116. Liu Y.Y. et al. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* 2016, 16 (2): 161–168.
117. Zusman O., Avni T., Leibovici L. et al. Systematic review and meta-analysis of *in vitro* synergy of polymyxins and carbapenems. *Antimicrob Agents Chemother* 2013; 57 (10): 5104–5111.
118. Ni W., Han Y., Liu J. et al. Tigecycline treatment for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (11): e3126.
119. Pournaras S., Vrioni G., Neou E. et al. Activity of tigecycline alone and in combination with colistin and meropenem against *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC)-producing Enterobacteriaceae strains by time-kill assay. *Int J Antimicrob Agents* 2011; 37 (3): 244–247.
120. Perry J.D., Naqvi S.H., Mirza I.A. et al. Prevalence of faecal carriage of Enterobacteriaceae with NDM-1 carbapenemase at military hospitals in Pakistan, and evaluation of two chromogenic media. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66 (10): 2288–2294.
121. Michalopoulos A., Virtzili S., Rafailidis P., Chalevelakis G., Damala M., Falagas M.E. Intravenous fosfomicin for the treatment of nosocomial infections caused by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in critically ill patients: a prospective evaluation. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16 (2): 184–186.
122. Falagas M.E., Vouloumanou E.K., Samonis G., Vardakas K.Z. Fosfomicin. *Clin Microbiol Rev* 2016; 29 (2): 321–347.
123. Morrill H.J., Pogue J.M., Kaye K.S., LaPlante K.L. Treatment options for carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Open Forum Infect Dis* 2015; 2 (2): ofv050.
124. Karageorgopoulos D.E., Miriagou V., Tzouveleki L.S., Spyridopoulou K., Daikos G.L. Emergence of resistance to fosfomicin used as adjunct therapy in KPC *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia: report of three cases. *J Antimicrob Chemother* 2012; 67 (11): 2777–2779.
125. Castón J.J., Lacort-Peralta I., Martín-Dávila P. et al. Clinical efficacy of ceftazidime/avibactam versus other active agents for the treatment of bacteremia due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in hematologic patients. *Int J Infect Dis* 2017; 59: 118?123.
126. Shields R.K., Nguyen M.H., Chen L. et al. Ceftazidime-Avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61 (8): e00883-17.
127. van Duin D., Lok J.J., Earley M. et al. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis* 2018; 66 (2): 163–171.
128. Tumbarello M., Trearichi E.M., Corona A. et al. Efficacy of Ceftazidime-Avibactam Salvage Therapy in Patients With Infections Caused by *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase-producing *K.pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 2019; 68 (3): 355–364.
129. Abraddadi B.M., Saeedi M., Qutub M., Alshukairi A., Hassanien A., Wali G. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *BMC Infect Dis* 2019; 19 (1): 772.
130. Ackley R., Roshdy D., Meredith J. et al. Meropenem-vaborbactam versus ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2020; 64 (5): e02313–19.
131. Falcone M., Daikos G.L., Tiseo G. et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by

- MBL-producing Enterobacterales [published online ahead of print, 2020 May 19]. *Clin Infect Dis* 2020; ciaa586. doi:10.1093/cid/ciaa586
132. *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 (3): e02320–19.
 133. *Shields R.K., Potoski B.A., Haidar G. et al.* Clinical outcomes, drug toxicity, and emergence of ceftazidime-avibactam resistance among patients treated for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin Infect Dis* 2016; 63 (12): 1615–1618.
 134. *Krapp F., Grant J.L., Sutton S.H., Ozer E.A., Barr V.O.* Treating complicated carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections with ceftazidime/avibactam: a retrospective study with molecular strain characterisation. *Int J Antimicrob Agents* 2017; 49 (6): 770–773.
 135. *Shields R.K., Nguyen M.H., Chen L., Press E.G., Kreiswirth B.N., Clancy C.J.* Pneumonia and renal replacement therapy are risk factors for ceftazidime-avibactam treatment failures and resistance among patients with carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62 (5): e02497–17.
 136. *Sousa A., Pérez-Rodríguez M.T., Soto A. et al.* Effectiveness of ceftazidime/avibactam as salvage therapy for treatment of infections due to OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73 (11): 3170–3175.
 137. *Temkin E., Torre-Cisneros J., Beovic B. et al.* Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by carbapenem-resistant organisms. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61 (2): e01964–16.
 138. *Guimarães T., Nouér S.A., Martins R.C.R. et al.* Ceftazidime-avibactam as salvage therapy for infections caused by *Enterobacterales* coresistant to carbapenems and polymyxins. *Antimicrob Agents Chemother* 2019; 63 (10): e00528–19.
 139. *Bykov A., Suvorova M., Sychev I., Burmistrova E., Ismagilov A., Protsenko D., Yakovlev S.* Clinical experience with ceftazidime-avibactam (CAZ-AVI) in the treatment of infections caused by XDR *Klebsiella pneumoniae* producing OXA-48 carbapenemase. 30th European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Paris, France. Abstract Boor 2020, abstract #5161. <https://markterfolg.de/ESCMID/Abstractbook2020.pdf>
 140. *Chen W., Sun L., Guo L. et al.* Clinical outcomes of ceftazidime-avibactam in lung transplant recipients with infections caused by extensively drug-resistant gram-negative bacilli. *Ann Transl Med* 2020; 8 (3): 39.
 141. *Jorgensen S.C.J., Trinh T.D., Zasowski E.J., Lagnf A.M., Bhatia S., Melvin S.M. et al.* Real-World Experience With Ceftazidime-Avibactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Open Forum Infect Dis* 2019 Dec 6; 6 (12): ofz522.
 142. *De la Calle C., Rodríguez O., Morata L. et al.* Clinical characteristics and prognosis of infections caused by OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in patients treated with ceftazidime-avibactam. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 53 (4): 520–524.
 143. *Shaw E., Rombauts A., Tubau F. et al.* Clinical outcomes after combination treatment with ceftazidime/avibactam and aztreonam for NDM-1/OXA-48/CTX-M-15-producing *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73 (4): 1104–1106.
 144. *Zhang Y., Tao L.N., Qu X.Y., Niu J.Q., Ding Y.H., Zhang S.X.* Efficacy and safety of ceftazidime-avibactam in the treatment of complicated intra-abdominal infections (CIAIs) and complicated urinary tract infections (CUTIs): A meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Assoc Med Bras.* (1992) 2018; 64 (3): 253–263.
 145. *Sternbach N., Leibovici Weissman Y., Avni T., Yahav D.* Efficacy and safety of ceftazidime/avibactam: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 2018; 73 (8): 2021–2029.
 146. *Zhong H., Zhao X.Y., Zhang Z.L. et al.* Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2018; 52 (4): 443–450.
 147. *Onorato L., Di Caprio G., Signoriello S., Coppola N.* Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 2019; 54 (6): 735–740.
 148. *Stewart A., Harris P., Henderson A., Paterson D.* Treatment of Infections by OXA-48-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62 (11): e01195–18.
 149. *Dietl B., Martínez L.M., Calbo E., Garau J.* Update on the role of ceftazidime-avibactam in the management of carbapenemase-producing Enterobacterales [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *Future Microbiol* 2020; 10.2217/fmb-2020-0012.
 150. *Bassetti M., Poulakou G., Timsit J.F.* Focus on antimicrobial use in the era of increasing antimicrobial resistance in ICU. *Intensive Care Med* 2016; 42 (6): 955–958.
 151. *Filice G., Drekonja D., Greer N. et al.* Antimicrobial Stewardship Programs in Inpatient Settings: A Systematic Review. Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US); 2013.
 152. *Barlam T.F., Cosgrove S.E., Abbo L.M. et al.* Implementing an Antibiotic Stewardship Program: Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62 (10): e51–e77.
 153. *Яковлев С.В., Журавлева М.В., Проценко Д.Н. и др.* Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Методические рекомендации для лечебно-профилактических учреждений Москвы. *Consilium Medicum.* — 2017. — Т. 19 (7.1. Хирургия). — С. 15–51. / *Яковлев С.В., Журавлева М.В., Protsenko D.N. i dr.* Programma SKAT (Strategiya Kontrolya Antimikrobnoj Terapii) pri okazanii statsionarnoj meditsinskoj pomoshchi. Metodicheskie rekomendatsii dlya lechebno-profilakticheskikh uchrezhdenij Moskvy. *Consilium Medicum* 2017; 19 (7.1. Khirurgiya): 15–51. [in Russian]
 154. *Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В. и др.* Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами». *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* — 2020. — Т. 17. — № 1. — С. 52–83. / *Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnich A.V. i dr.* Metodicheskie rekomendatsii «Diagnostika i antimikrobnaya terapiya infektsij, vyzvannykh polirezistentnyimi mikroorganizmami». *Vestnik anesteziologii i reanimatologii* 2020; 17: 1: 52–83. [in Russian]
 155. *Jean S.S., Gould I.M., Lee W.S., Hsueh P.R.; International Society of Antimicrobial Chemotherapy (ISAC).* New Drugs for Multidrug-Resistant Gram-Negative Organisms: Time for Stewardship. *Drugs* 2019; 79 (7): 705–714.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Яковлев Сергей Владимирович — д. м. н., профессор кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической медицины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва. ORCID 0000-0001-7606-8608

Суворова Маргарита Петровна — к. м. н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 Института клинической меди-

цины Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва. ORCID 0000-0002-1389-6454

Быков Андрей Олегович — ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии ФДПО ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, врач-реаниматолог ГКБ №40 ДЗ Москвы. ORCID 0000-0001-5244-7769