



Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский институт антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО СГМУ Минздрава России

Учредитель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии

Издатель

Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии
www.iaacmac.ru

Журнал зарегистрирован Комитетом РФ по печати 30.09.1999 г. (№019273) Тираж 3000 экз.

Подписка на сайте издателя
<https://service.iaacmac.ru>

Адрес для корреспонденции
214019, г. Смоленск, а/я 5.
Тел./факс: (4812)45 06 02

Электронная почта:
info@cmac-journal.ru

Электронная версия журнала:
<https://cmac-journal.ru>

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук

Присланные в редакцию статьи проходят рецензирование. Мнение редакции может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов

Ответственность за достоверность рекламных публикаций несут рекламодатели. При перепечатке ссылка на журнал обязательна

Журнал является научным изданием для врачей, в связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Иллюстрация для обложки предоставлена: Ольга Николаевна Пинегина (ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России)

© Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2024.

Содержание

Болезни и возбудители

- 4 Фёдорова А.В., Хрульнова С.А., Ветохина А.В., Молчанова И.В., Куцевалова О.Ю., Клясова Г.А.
Гены вирулентности у *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*, выделенных из гемокультуры больных с гематологическими заболеваниями
- 14 Умпелева Т.В., Скорняков С.Н., Вахрушева Д.В.
Биопленки при микобактериальной инфекции
- 21 Исаева Г.Ш., Чумарев Н.С.
Микробиота верхних дыхательных путей при COVID-19

Антимикробные препараты

- 31 Карпова Е.В., Колчанова Н.Э., Петровская Т.А., Тапальский Д.В.
Микробиологическая активность тиамфеникола и тиамфеникола глицината ацетилцистеината в отношении клинически значимых микроорганизмов и образуемых ими биопленок
- 40 Андреева И.В., Стецюк О.У., Козлов Р.С.
Цефтаролина фосамил – цефалоспорин V поколения с анти-MRSA активностью в лечении тяжелых инфекций в педиатрической практике

Антибиотикорезистентность

- 59 Чеботарь И.В., Кулешов К.В.
Между антибиотикорезистентностью и вирулентностью: диалектика бактериального фитнеса
- 67 Эйдельштейн М.В., Шайдуллина Э.Р., Иванчик Н.В., Дехнич А.В., Микотина А.В., Склеенова Е.Ю., Сухорукова М.В., Азизов И.С., Шек Е.А., Романов А.В., Трушин И.С., Кузьменков А.Ю., Козлов Р.С.
Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования
- 79 Вербенко Д.А., Соломка В.С., Дерябин Д.Г., Левичева Ю.Ю., Карамова А.Э., Кубанов А.А.
Определение генетических детерминант устойчивости штаммов *Mycobacterium leprae* к антимикробным препаратам методом минисеквенирования

Опыт работы

- 87 Бонцевич Р.А., Тихойванова А.А., Анненков Н.В., Батищева Г.А., Невзорова В.А., Мартыненко И.М., Биккинина Г.М., Кетова Г.Г., Богданова В.О., Лучинина Е.В.
Определение выбора студентов старших курсов медицинских вузов по антимикробной терапии (итоги проекта KANT-IV)
- 98 Лихачев И.В., Кафтырева Л.А., Самойлова А.А., Краева Л.А., Михайлов Н.В.
Разработка E-тестов для выявления потенцирующего эффекта антимикробных соединений в отношении полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*

Описание клинических случаев

- 104 Рачина С.А., Федина Л.В., Алхлавов А.А., Гасанова Д.Р., Зайналабидова Х.Г., Коваль А.А., Бурмистрова Е.Н., Савочкина Ю.А., Сычев И.Н., Кулешов В.Г., Ларин Е.С.
Сложности выбора режима антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии в ОРИТ: клинические наблюдения
- 113 Довгань Е.В., Андреев В.А., Боровой В.Н., Кузьмина Е.В., Андреева И.В., Коваленко Т.Н., Овчинников Т.Г., Козырев О.А.
Риноцеребральный мукормикоз у пациентов с COVID-19: описание случаев и лечение в условиях областного стационара

Сложности выбора режима антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии в ОРИТ: клинические наблюдения

Рачина С.А.¹, Федина Л.В.^{2,3}, Алхлавов А.А.¹, Гасанова Д.Р.¹, Зайналабидова Х.Г.¹, Коваль А.А.¹, Бурмистрова Е.Н.², Савочкина Ю.А.⁴, Сычев И.Н.^{2,3}, Кулешов В.Г.², Ларин Е.С.⁵

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

² ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

³ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

⁴ ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Минздрава России, Москва, Россия

⁵ ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн № 3 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

Контактный адрес:

Светлана Александровна Рачина
Эл. почта: Svetlana.Rachina@antibiotic.ru

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, ИВЛ-ассоциированная нозокомиальная пневмония, Enterobacterales, антибактериальная терапия.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Нозокомиальная пневмония (НП) является одной из наиболее распространенных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и самой частой – у больных отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Клинические и экономические последствия НП очень значимы, особенно для больных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В данной статье приведены несколько клинических наблюдений, которые демонстрируют сложности проведения антибактериальной терапии НП и НП_{ивл} у взрослых в многопрофильных стационарах Москвы, что обусловлено как особенностями пациентов, так и профилем циркулирующих возбудителей.

Original Article

Difficulties in choosing antibacterial therapy regimen for nosocomial pneumonia in intensive care units: clinical observations

Rachina S.A.¹, Fedina L.V.^{2,3}, Alkhlovov A.A.¹, Gasanova D.R.¹, Zainalabidova Kh.G.¹, Koval A.A.¹, Burmistrova E.N.², Savochkina Yu.A.⁴, Sychev I.N.^{2,3}, Kuleshov V.G.², Larin E.S.⁵

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital named after S.S. Yudin, Moscow, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

⁴ Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks, Moscow, Russia

⁵ Hospital for War Veterans No. 3, Moscow, Russia

Contacts:

Svetlana A. Rachina
E-mail: Svetlana.Rachina@antibiotic.ru

Key words: nosocomial pneumonia, ventilator-associated nosocomial pneumonia, Enterobacterales, antibacterial therapy.

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

Nosocomial pneumonia is one of the most common healthcare-associated infections and the most frequent in intensive care unit (ICU) patients. The clinical and economic consequences of nosocomial pneumonia are very significant, especially for ventilated patients. In this article we present several clinical observations that demonstrate the difficulties of antibacterial therapy of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults in multidisciplinary hospitals in Moscow, which are due to both patient characteristics and profile of circulating pathogens.

Введение

Нозокомиальная пневмония (НП) является одной из наиболее распространенных инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи [1-3]. У пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) частота развития данного осложнения варьирует от 15% до 65%; НП является непосредственной причиной летального исхода 10–50% больных, находящихся в критическом состоянии [4, 5].

По результатам исследований, развитие НП ассоциируется с более длительным пребыванием пациентов в стационаре, ростом затрат на лечение и увеличением продолжительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [6–9].

В структуре возбудителей НП и ИВЛ-ассоциированной НП (НП_{ИВЛ}) в России преобладают грамотрицательные бактерии – *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*; реже встречаются грамположительные бактерии – преимущественно *Staphylococcus aureus* [10]. НП также может носить полимикробный характер.

Системная антибактериальная терапия (АБТ) занимает ключевое место в лечении НП и НП_{ИВЛ}, так как при своевременном назначении и адекватном выборе препаратов улучшает прогноз [1, 6, 7]. Одной из серьезных проблем лечения пациентов с НП является широкое распространение штаммов грамотрицательных бактерий, устойчивых к большинству доступных в России антибиотиков [1].

Так, в разных странах мира, включая Россию, в последнее десятилетие глобальное распространение получили устойчивые к карбапенемам представители порядка *Enterobacterales*, экстремально- и панрезистентные *A. baumannii* и *P. aeruginosa* [10, 11]. Эксперты Центров США по контролю и профилактике заболеваний (CDC) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) единогласны в оценке распространения карбапенеморезистентных грамотрицательных бактерий при нозокомиальных инфекциях как серьезной угрозы, поскольку выбор антибиотиков для лечения таких инфекций крайне ограничен.

В связи с этим ранняя микробиологическая диагностика с использованием классического культурального исследования, методов амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР) и экспресс-тестов приобретает при НП ключевое значение, поскольку позволяет выполнить коррекцию/дескалацию режима АБТ в более короткие сроки.

Ниже приведены несколько клинических наблюдений, которые демонстрируют сложности проведения АБТ НП и НП_{ИВЛ} у взрослых в многопрофильных стационарах Москвы, что обусловлено как особенностями пациентов, так и профилем циркулирующих возбудителей.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка Л., 84 года, с длительным анамнезом гипертонической болезни, ишемической болезни сердца,

инфарктом миокарда, чрескожным коронарным вмешательством и стентированием правой коронарной артерии (2017 г.), пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП), хронической сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек, доставлена в стационар бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на головокружение при изменении положения тела и неустойчивость при ходьбе с пошатыванием во все стороны (Рисунок 1).

Заболела остро, за 4 дня до госпитализации появились вышеуказанные жалобы, в динамике отмечалось усиление головокружения. С подозрением на острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), минуя приемное отделение, доставлена в ОРИТ неврологического профиля.

При поступлении: состояние средней тяжести, в сознании, ориентирована в месте, времени, собственной личности. Температура тела – 36,6°C. Кожа и видимые слизистые обычной окраски, сухие. Доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены. Периферических отеков нет. При аускультации дыхание в легких везикулярное, хрипов нет. ЧДД – 17/мин, SpO₂ – 95% (при дыхании комнатным воздухом). Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС – 66 уд/мин, АД – 140/80 мм рт. ст.

В общем анализе крови выявлена анемия легкой степени, в биохимическом анализе крови – гиперкалиемия, азотемия (мочевина – 21,2 ммоль/л, креатинин – 474 мкмоль/л) (Рисунок 1). В общем анализе мочи обнаружена микрогематурия. По результатам обследования (неврологический осмотр, КТ головного мозга) убедительных данных за ОНМК не получено. На КТ органов грудной клетки (ОГК) выявлены кардиомегалия, признаки застоя в малом круге кровообращения. При проведении УЗИ почек обнаружены уменьшение размеров, кисты и диффузные изменения почек с тенденцией к нефросклерозу.

Пациентка переведена в терапевтическое отделение, где была начата интермиттирующая заместительная почечная терапия с положительной динамикой.

На 4-е сутки пребывания в стационаре отмечено повышение температуры тела до 37,7°C, появление одышки и снижение SpO₂ до 92%. На ЭКГ зафиксирован пароксизм ФП с частотой желудочковых сокращений (ЧЖС) 140 уд/мин., купирован амиодароном. По результатам лабораторных исследований отмечалось повышение количества лейкоцитов в крови до 10,6 × 10⁹/л, умеренное повышение С-реактивного белка (СРБ) до 42,4 мг/л, в общем анализе мочи – лейкоцитурия.

В связи с появлением новых неврологических симптомов (снижение продуктивного контакта, появление слабости в правой верхней конечности) пациентке повторно выполнена КТ головного мозга, люмбальная пункция с исследованием ликвора, УЗИ органов брюшной полости и почек, УЗДГ сосудов нижних конечностей – клинически значимых патологических изменений

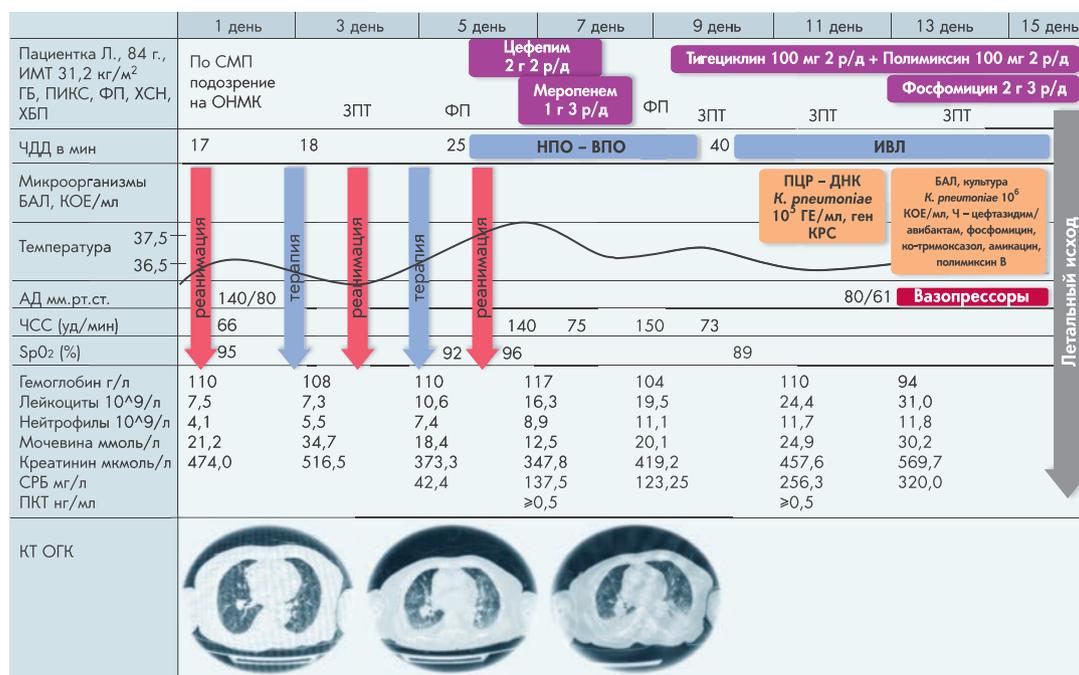


Рисунок 1. Схема истории болезни пациентки Л., 84 года

не выявлено. КТ ОГК – признаки двустороннего гидроторакса и гидроперикарда. Учитывая дальнейшее нарастание уровня маркеров воспаления (лейкоцитоз – $16,6 \times 10^9/\text{л}$, СРБ – $137,5 \text{ мг/л}$, прокальцитонин [ПКТ] $\geq 0,5 \text{ нг/мл}$), получены образцы крови для культурального исследования и начата системная АБТ – цефепим 2 г 2 р/сут, затем меропенем 1 г 3 р/сут. Пациентка переведена в ОРИТ.

Учитывая прогрессирование дыхательной недостаточности (ДН), на 7-е сутки третий раз выполнена КТ ОГК, на которой выявлена двусторонняя полисегментарная пневмония (Рисунок 1). В лабораторных анализах отмечено дальнейшее нарастание количества лейкоцитов до $19,3 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов до $9,8 \times 10^9/\text{л}$ и уровня СРБ до $111,57 \text{ мг/л}$. На ЭКГ повторно зафиксирован пароксизм ФП с ЧЖС 150 уд/мин. со спонтанным восстановлением синусового ритма.

Выполнена коррекция режима АБТ путем отмены меропенема и назначения тигециклина (200 мг нагрузочная доза, далее 100 мг 2 р/сут) в комбинации с полимиксином В 100 мг 2 р/сут.

На 9-е сутки в связи с прогрессированием ДН пациентка интубирована, продолжена респираторная поддержка в режиме ИВЛ. С диагностической целью выполнена бронхоскопия, во время которой выявлен гнойный трахеобронхит, лаважная жидкость (БАЛ) отправлена для культурального исследования и ПЦР-анализа. На 10-е сутки в образце БАЛ обнаружена ДНК *K. pneumoniae* 10⁵ ГЭ/мл, ген карбапенемазы группы КРС; не выявлено ДНК *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. aureus*, генов карбапенемаз групп NDM и OXA-48. На 12-е сутки в образце БАЛ отмечен рост

K. pneumoniae 10⁶ КОЕ/мл, устойчивой к карбапенемам, цефалоспорином III-IV поколения, фторхинолонам, но чувствительной к цефтазидиму/авибактаму, фосфомицину, ко-тримоксазолу, амикацину и полимиксину В.

Дополнительно к проводимой терапии назначен фосфомицин 2 г 3 р/сут. Однако состояние пациентки продолжало ухудшаться, прогрессировала полиорганная недостаточность, развился рефрактерный септический шок (СШ). На 15-е сутки пребывания в стационаре констатирована смерть.

Комментарий

В данном клиническом наблюдении представлено развитие поздней НП у коморбидной пациентки старческого возраста с исходным нарушением функции почек.

Следует отметить, что за несколько дней до выявления инфильтративных изменений в легких на КТ ОГК отмечено повышение температуры тела и появление маркеров воспаления, что явилось основанием для назначения системной АБТ (цефепим и меропенем). Таким образом, на момент верификации диагноза НП у пациентки присутствовали факторы риска инфицирования грамотрицательными возбудителями, устойчивыми к цефалоспорином III-IV поколения и карбапенемам. Учитывая данное обстоятельство, было принято решение об отмене меропенема и назначении комбинации тигециклина и полимиксина В.

На 9-е сутки получен образец БАЛ для культурального исследования и ПЦР-анализа, что позволило установить этиологию НП и выявить наиболее значимые маркеры антибиотикорезистентности. В образце обнаружена ДНК *K. pneumoniae* 10⁵ ГЭ/мл, ген карбапене-

мазы группы КРС, что согласовывалось в дальнейшем с результатами рутинного микробиологического исследования. Назначенная АБТ оказалась недостаточно эффективной, и несмотря на ее коррекцию (добавлен фосфомидин) состояние пациентки прогрессивно ухудшалось с развитием полиорганной недостаточности и СШ.

Учитывая результаты исследования образца БАЛ (*K. pneumoniae*, продуцирующая карбапенемазу КРС), а также наличие хронической болезни почек, оптимальным вариантом АБТ НП с точки зрения эффективности и безопасности в этом случае являлось назначение цефтазида/авибактама, который на данный момент является практически единственным антибиотиком, для которого подтверждена эффективность в виде монотерапии при лечении инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями. При этом в исследованиях показано его преимущество по сравнению со стандартными режимами АБТ [12]. Раннее назначение цефтазида/авибактама, по данным исследований, сопровождалось более высокой вероятностью выздоровления и снижением летальности [13].

Клиническое наблюдение № 2

Пациент Д., 40 лет, безработный, без анамнеза хронических заболеваний, злоупотребляющий алкоголем, доставлен в ОРИТ бригадой скорой медицинской помощи в бессознательном состоянии. На догоспитальном этапе выявлено нарушение сознания до уровня комы, гипотензия (АД – 60/40 мм рт. ст.), брадикардия (ЧСС – 20 уд/мин), установлен центральный венозный катетер в правую яремную вену, проводилась инфузионная терапия и начата ИВЛ. Во время транспортировки зафиксирована клиническая смерть с успешными реанимационными мероприятиями.

При поступлении: состояние крайне тяжелое, сознание – глубокая кома (5 баллов по шкале комы Глазго). Температура тела – 36,6°C. Кожа и видимые слизистые бледные, пониженной влажности, холодные. Доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены. Периферических отеков нет. Аускультативно в легких хрипы не выслушиваются. Тоны сердца глухие, ритмичные, шумы не выслушиваются. Пульс симметричный, нитевидный, 25 уд/мин, АД – 93/44 мм рт. ст. со склонностью к гипотензии. Живот мягкий, аускультативно перистальтика вялая, симптом раздражения брюшины отрицательный. Мочевыделение через уретральный катетер.

В общем анализе крови выявлен незначительный лейкоцитоз ($10,0 \times 10^9/\text{л}$), анемия (гемоглобин – 91 г/л), тромбоцитопения ($118 \times 10^{12}/\text{л}$). В биохимическом анализе крови – повышение уровня СРБ (95,73 мг/л), ПКТ ($\geq 0,5$ нг/мл), АЛТ (57,3 ЕД/л), АСТ (336,9 ЕД/л), альфа-амилазы (499,47 ЕД/л), мочевины (10 ммоль/л) и креатинина (124 мкмоль/л).

При проведении УЗИ почек, эхокардиографии, УЗИ вен нижних конечностей, КТ органов брюшной полости, КТ головного мозга значимых изменений не выявлено.

При УЗИ органов брюшной полости выявлена гепатомегалия, КТ ОГК – двусторонняя инфильтрация легочной паренхимы. Диагностирована внебольничная двусторонняя аспирационная пневмония, начата эмпирическая АБТ амоксициллином/клавуланатом 1,2 г 3 р/сут. Получены образцы крови и мочи на химико-токсикологическое исследование.

На 2-е сутки пребывания в ОРИТ пациент пришел в сознание, был экстубирован, однако в течение суток повторно интубирован в связи с угнетением сознания и психомоторным возбуждением. Учитывая прогнозируемую длительную ИВЛ, в ранние сроки выполнена трахеотомия.

На фоне проводимой АБТ отмечалась положительная динамика в виде снижения уровня СРБ до 71 мг/л, нормализации количества лейкоцитов ($5,3 \times 10^9/\text{л}$) и ПКТ ($< 0,5$ нг/мл). Однако на 8-е сутки госпитализации вновь отмечено повышение уровня СРБ до 180 мг/л, развился лейкоцитоз ($13 \times 10^9/\text{л}$).

Получены образцы крови и БАЛ для культурального исследования, при бронхоскопии выявлен гнойный трахеобронхит. В образцах крови и БАЛ обнаружена *K. pneumoniae* (в БАЛ – 10^5 КОЕ/мл), устойчивая к цефалоспорином III-IV поколения, фторхинолонам, карбапенемам (продуцент карбапенемазы класса D), но чувствительная к цефтазидиму/авибактаму, фосфомицину, полимиксину В. По данным КТ ОГК в динамике отмечено прогрессирование двусторонних инфильтративных изменений легочной паренхимы. По результатам химико-токсикологического исследования в крови выявлены ацетон 0,336 г/л, в моче – фенобарбитал, кетамин, пропafenон, ацетон 0,618 г/л, диэтиленгликоль, бутиловый эфир.

Выполнена коррекция АБТ: назначен тигециклин (200 мг нагрузочная доза, далее 100 мг 2 р/сут) в комбинации с полимиксином В 100 мг 2 р/сут с нагрузочной дозой 200 мг (Рисунок 2). На 10-е сутки стационарного лечения отмечалось повышение уровня креатинина до 210 мкмоль/л, мочевины до 28 ммоль/л, нарастание количества лейкоцитов и уровня СРБ, что было расценено как развитие преренального острого повреждения почек на фоне сепсиса, в связи с чем начаты сеансы гемодиализации с положительным эффектом.

При повторном микробиологическом исследовании образца БАЛ выявлена *K. pneumoniae* 10^8 КОЕ/мл, устойчивая к цефалоспорином III-IV поколения, фторхинолонам, цефтазидиму/авибактаму, фосфомицину, полимиксину В, тигециклину, карбапенемам и продуцирующая карбапенемазы NDM и КРС (по результатам экспресс-теста Carba 5), в крови роста клинически значимых возбудителей не выявлено.

С учетом полученных данных выполнена коррекция АБТ: отменены тигециклин и полимиксин В, назначен цефтазидим/авибактам 2,5 г 3 р/сут в комбинации с азтреонамом 2 г 3 р/сут, продолжена ИВЛ, вазопрессорная поддержка.

На фоне проводимой терапии отмечалась положительная динамика в виде стабилизации АД, снижения лабораторных маркеров воспаления (Рисунок 2).

На 27-е сутки стационарного лечения прекращена ИВЛ. На КТ ОГК отмечалась положительная динамика течения пневмонии. Пациент был активизирован в пределах кровати и с улучшением выписан из стационара.

Комментарий

Данное клиническое наблюдение демонстрирует развитие НП_{ИВЛ} у молодого пациента с хронической алкогольной интоксикацией, который был госпитализирован в крайне тяжелом состоянии с переохлаждением, нарушением сознания и аспирационной внебольничной пневмонией.

НП_{ИВЛ} диагностирована на 8-е сутки пребывания в стационаре и сопровождалась развитием бактериемии, вызванной устойчивой к карбапенемам *K. pneumoniae*. Течение болезни осложнилось развитием преренального острого повреждения почек, расцененного как проявление СШ, потребовавшего помимо назначения системных антибиотиков проведения продленной гемодиализации.

На фоне начатой АБТ тигециклином и полимиксином В отмечено разрешение бактериемии (отрицательная гемокультура на 5-е сутки лечения), при этом сохранялись ДН и маркеры системного воспаления (лейкоцитоз, повышение СРБ и ПКТ). Также интересно отметить развившуюся у пациента к 16-м суткам пребывания ОРИТ и ИВЛ суперинфекцию – при культуральном исследовании образца БАЛ выявлен изолят *K. pneumoniae*, устойчивый ко всем протестированным антибиотикам, включая полимиксины, который при этом являлся продуцентом двух карбапенемаз – сериновой карбапенемазы KPC и металло-бета-лактамазы NDM.

В данном случае назначение цефтазидима/авибактама с азтреонамом являлось по сути единственным возможным в России вариантом для терапии НП_{ИВЛ} [14]. Как показывают исследования, комбинация цефтазидима/авибактама с азтреонамом обладает синергизмом в отношении *K. pneumoniae* – продуцентов карбапенемаз как в исследованиях *in vitro*, так и в клинической практике, что в данном случае определило выбор терапии и благоприятный исход лечения [15, 16].

Клиническое наблюдение № 3

Пациент Е., 56 лет, без вредных привычек, с длительным анамнезом гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, пароксизмальной формой ФП, хронической сердечной недостаточностью, глиобластомой правой теменной и лобной долей (хирургическое лечение и полихимиотерапия в январе-марте 2023 г.), доставлен в отделение неотложной кардиологии бригадой скорой медицинской помощи с жалобами на общую слабость и низкие цифры АД с направительным диагнозом «пароксизм ФП». Настоящее ухудшение отмечал в течение нескольких дней, предшествовавших госпитализации. Ангинозные боли не описывал.

При поступлении: состояние средней тяжести, сознание ясное, положение активное. Температура тела

36,6°C. Кожа и видимые слизистые бледно-розовые, влажные. Доступные пальпации лимфатические узлы не увеличены. Периферических отеков нет. В легких дыхание везикулярное, ЧДД – 18/мин, SpO₂ – 97% (при дыхании комнатным воздухом). Тоны сердца приглушены, ритмичные, шумы не выслушиваются. ЧСС – 80 уд/мин, АД – 96/66 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень пальпируется по краю реберной дуги, селезенка не увеличена. Стул в норме. Мочеиспускание свободное.

При обследовании в условиях кардиологического отделения данных за ФП и другие нарушения ритма не получено. Выявлено состоявшееся желудочно-кишечное кровотечение с развитием постгеморрагической анемии средней степени тяжести.

На 3-е сутки госпитализации состояние пациента ухудшилось, прогрессивно нарастала одышка, появилась лихорадка, отмечено повышение маркеров воспаления: уровня СРБ и ПКТ (Рисунок 3). В связи с десатурацией до 87% и гипотензией пациент переведен в ОРИТ, где начата респираторная поддержка в режиме низкочастотной, а затем высокочастотной оксигенотерапии и неинвазивной вентиляции легких.

Выполнена КТ ОГК, где на фоне альвеолярного отека легких не исключалось наличие двусторонних инфильтративных изменений. В связи с подозрением на НП назначена эмпирическая АБТ имипенемом 1 г 3 р/сут с последующей заменой на меропенем 2 г 3 р/сут. Получены образцы крови и БАЛ для микробиологического исследования.

Несмотря на проводимую терапию, состояние пациента продолжало ухудшаться. Сохранялась фебрильная лихорадка, на коже груди и живота отмечено появление геморагической сыпи.

В образце БАЛ выявлен рост метициллиночувствительного *S. aureus* (MSSA) 10⁵ КОЕ/мл и *S. maltophilia* в недиагностическом титре, чувствительной к ко-тримоксазолу и тигециклину. В крови при микроскопии по предварительным данным в одном из образцов выявлялись грамположительные кокки. Выполнена коррекция АБТ: в дополнение к меропенему назначены линезолид 600 мг 2 р/сут и тигециклин (200 мг нагрузочная доза, далее 100 мг 2 р/сут).

В общем анализе крови в динамике отмечено прогрессирование лейкопении до 3,5 × 10⁹/л при повышении относительного количества нейтрофилов до 89,4% и появлении нормобластов. В биохимическом анализе крови – повышение уровня СРБ и ПКТ (Рисунок 3). Отмечалась стойкая гипотензия, потребовавшая применения вазопрессоров.

На КТ ОГК, выполненной на 5-е сутки, выявлено прогрессирование воспалительной инфильтрации с развитием двустороннего поражения. Клиническая ситуация осложнилась развитием трех пароксизмов ФП (купированы медикаментозно и электроимпульсной терапией). В связи с прогрессированием ДН пациент переведен на ИВЛ.

На 8-е сутки госпитализации в образце БАЛ выявлен рост *K. pneumoniae* 10⁵ КОЕ/мл, устойчивой

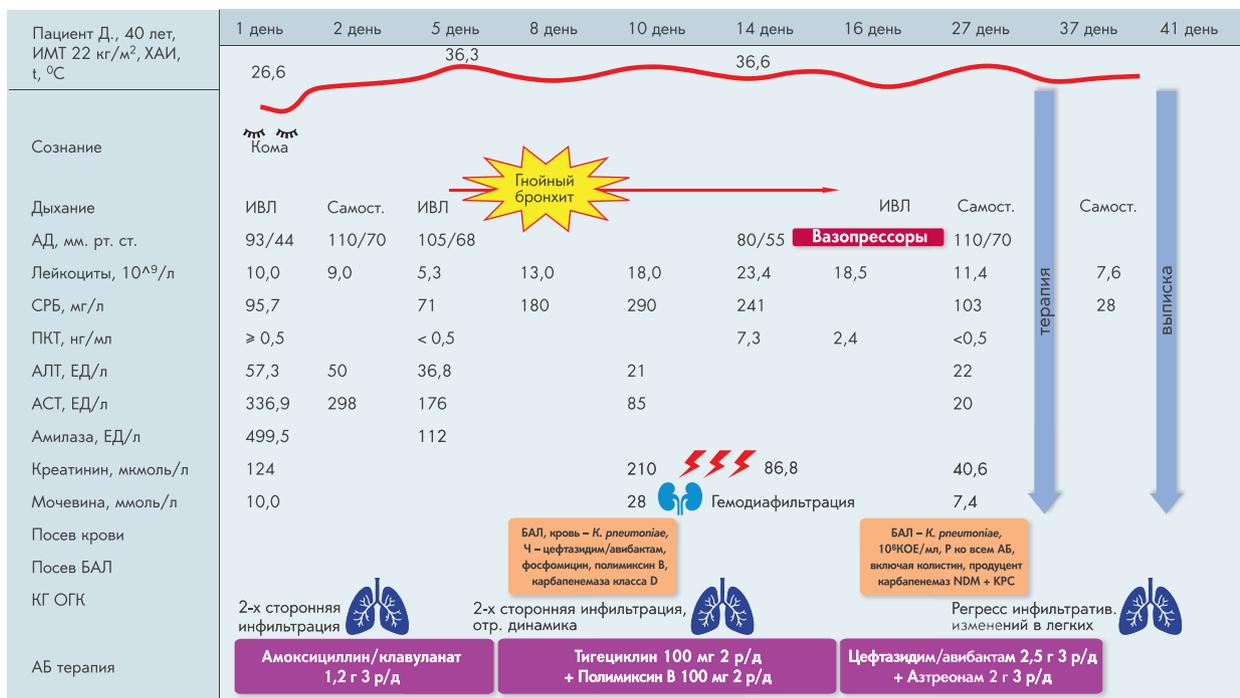


Рисунок 2. Схема истории болезни пациента Д., 40 лет

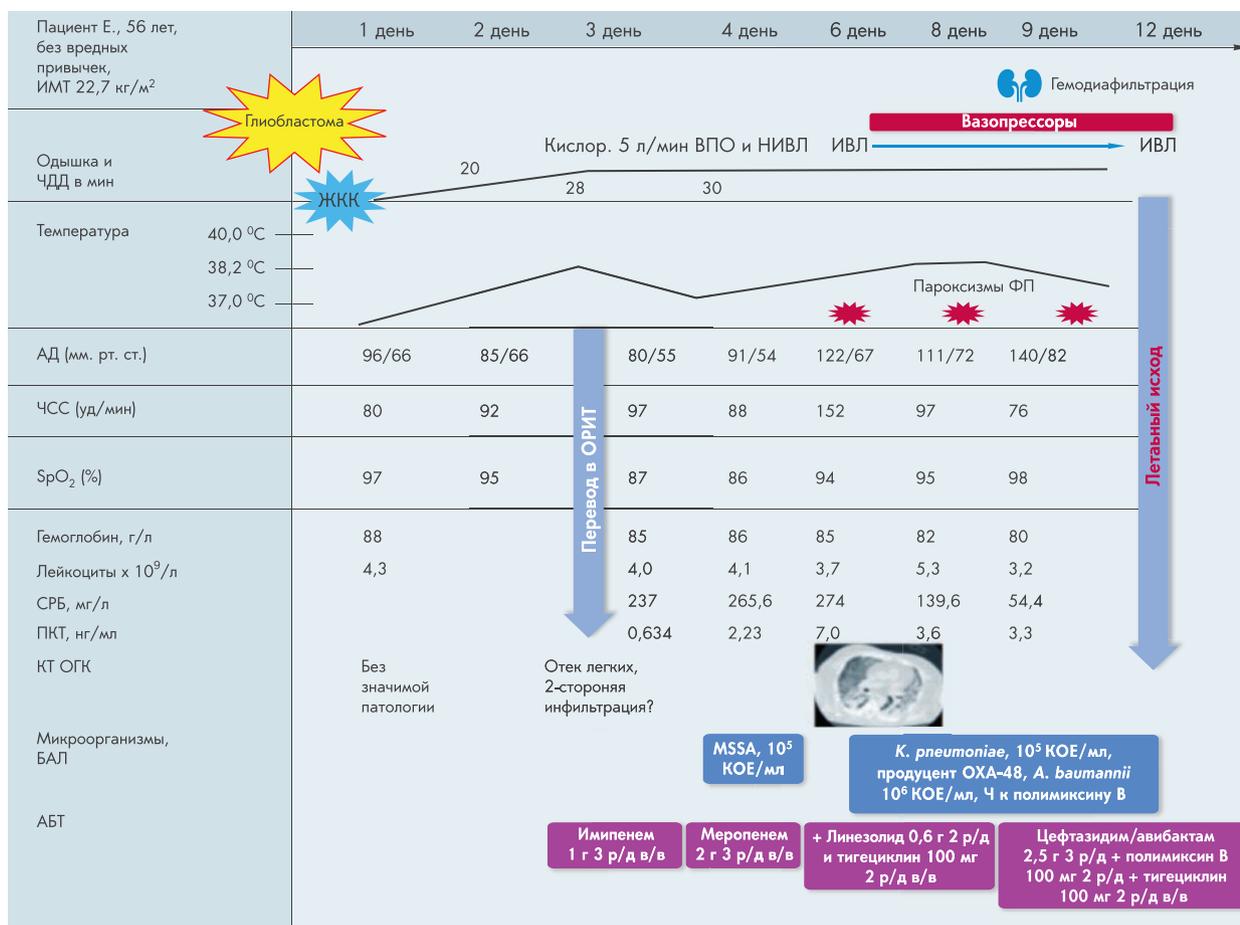


Рисунок 3. Схема истории болезни пациента Е., 56 лет

к цефалоспорином III-IV поколения, фторхинолонам, амикацину, карбапенемам (продуцент сериновой карбапенемазы ОХА-48 по данным экспресс-теста Carba 5), но чувствительной к цефтазидиму/авибактаму и полимиксину В, а также рост *A. baumannii* 10⁶ КОЕ/мл, чувствительного к полимиксину В. Выполнена коррекция режима АБТ путем отмены меропенема, линезолида, и назначения цефтазидима/авибактама 2,5 г 3 р/сут с полимиксином В 100 мг 2 р/сут (после нагрузочной дозы 200 мг) в комбинации с тигециклином 100 мг 2 р/сут. В связи с развитием СШ проводились сеансы экстракорпоральной гемокоррекции (продленная гемодиализация).

Несмотря на проводимое лечение, на 12-е сутки госпитализации отмечена остановка сердечной деятельности через стремительную брадикардию с переходом в асистолию. При патологоанатомическом исследовании выявлено наличие двусторонней субтотальной очагово-сливной пневмонии. Этиология НП подтвердилась при исследовании биоптатов легочной ткани культуральным методом и ПЦР в реальном времени, выполненных в референсных лабораториях.

Комментарий

В данном клиническом случае мы видим иммунокомпрометированного пациента с глиобластомой правой теменной и лобной долей и недавней полихимиотерапией, который был госпитализирован с клиникой циркуляторно-гипоксического синдрома как проявления постгеморрагической анемии на фоне состоявшегося желудочно-кишечного кровотечения.

Такие пациенты относятся к группе высокого риска развития нозокомиальных инфекций и их тяжелого течения из-за наличия осложнений химиотерапии – нейтропении и лимфопении, которые и имели место в данном случае.

НП развилась у пациента в ранние сроки, при этом выбор стартовой АБТ, несмотря на соответствие рекомендациям, оказался неоптимальным, т.к. в образце БАЛ при микробиологическом исследовании выявлен MSSA. Несмотря на наличие активности карбапенемов в отношении данного возбудителя *in vitro*, они в данном случае не являются препаратами выбора [17].

Следует отметить, что для иммунокомпрометированных больных еще более актуальной является ранняя микробиологическая диагностика ввиду более широкого разнообразия возможных возбудителей НП, а также

быстрого прогрессирования заболевания, что видно на примере данного больного.

Также стоит отметить, что при увеличении сроков нахождения больных в ОРИТ > 5 дней и пролонгации ИВЛ возрастает вероятность полимикробного характера НП, а также риск развития суперинфекции, что еще больше усложняет выбор АБТ.

В данном клиническом наблюдении уже на 8-е сутки стационарного лечения (5 суток пребывания в ОРИТ) отмечена смена возбудителей НП с выявлением одновременно двух «проблемных» патогенов – *K. pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазу ОХА-48 и экстремально резистентного *A. baumannii*. Назначенный в соответствии с рекомендациями цефтазидим/авибактам является оптимальным вариантом в отношении данного изолята *K. pneumoniae* [14, 18, 19]. Выбранный режим АБТ в отношении *A. baumannii*, устойчивого ко всем протестированным антибиотикам, включая ко-тримоксазол (назначался полимиксин В с тигециклином), также является одним из немногих доступных в России вариантов.

К сожалению, прогноз при развитии НП у иммунокомпрометированных больных остается неблагоприятным, несмотря на проводимую АБТ и дополнительные немедикаментозные методы лечения, что актуализирует вопросы профилактики нозокомиальных инфекций, в частности целесообразность ранней выписки больных при отсутствии жизненных показаний к пребыванию в стационаре.

Заключение

Таким образом, НП и НП_{ивл} остается чрезвычайно актуальной медицинской и социально-экономической проблемой для многопрофильных стационаров России, учитывая сложности с выбором антибиотиков и неблагоприятный прогноз, особенно среди пожилых коморбидных больных.

Ключевыми аспектами повышения качества медицинской помощи таким больным должны быть современная микробиологическая диагностика, предполагающая использование всех имеющихся возможностей по выявлению возбудителей и ключевых маркеров антибиотикорезистентности, выбор наиболее эффективных режимов стартовой АБТ, т.к. несвоевременное назначение потенциально эффективных антибиотиков не оказывает существенного влияния на прогноз, а также поиск новых путей профилактики данного осложнения.

Литература

- Rachina S.A., Fedina L.V., Sukhorukova M.V., Sychev I.N., Larin E.S., Alkhlayov A.A. Diagnosis and antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in adults: from recommendations to real practice. A review. *Terapevticheskii arkhiv*. 2023;95(11):996-1003. Russian. (Рачина С.А., Федина Л.В., Сухорукова М.В., Сычев И.Н., Ларин Е.С., Алхлавов А.А. Диагностика и антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии у взрослых: от рекомендаций к реальной практике. *Терапевтический архив*. 2023;95(11):996-1003.) DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202467
- Gamazo J.J., Candel F.J., González Del Castillo J. Nosocomial pneumonia: current etiology and impact on antimicrobial therapy. *Rev Esp Quimioter*. 2023;36(Suppl. 1):9-14. DOI: 10.37201/req/s01.03.2023
- Vezirova Z.Sh. Some aspects of nosocomial infections dissemination in intensive care units of different profile. *Pirogov Russian journal of surgery*. 2015;(3):93-96. Russian. (Везирова З.Ш. Некоторые аспекты распространения нозокомиальных инфекций. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2015;(3):93-96.) DOI: 10.17116/hirurgia2015393-96
- Rudnov V.A., Belsky D.V., Dehnich A.V., RIORIT Research Group. Infections in Russian ORITs: results of a national multicenter study. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2011;13(4):294-303. Russian. (Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В., Исследовательская группа РИОРИТа. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011;13(4):294-303.)
- Berton D.C., Kalil A.C., Teixeira P.J.Z. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;30(10):CD006482. DOI: 10.1002/14651858.CD006482.pub4
- Torres A., Niederman M.S., Chastre J., Ewig S., Fernandez-Vandellos P., Hanberger H., et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700582. DOI: 10.1183/13993003.00582-2017
- Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D.A., Palmer L.B., et al. Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61-e111. DOI: 10.1093/cid/ciw353
- Zaragoza R., Vidal-Cortés P., Aguilar G., Borges M., Diaz E., Ferrer R., et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Crit Care*. 2020;24(1):383. DOI: 10.1186/s13054-020-03091-2
- Giuliano K.K., Baker D., Quinn B. The epidemiology of nonventilator hospital-acquired pneumonia in the United States. *Am J Infect Control*. 2018;46(3):322-327. DOI: 10.1016/j.ajic.2017.09.005
- Kuzmenkov A.Yu., Trushin I.V., Avramenko A.A., Edelstein M.V., Dekhnich A.V., Kozlov R.S. AMRmap: an online platform for monitoring antibiotic resistance. *Klinicheskaa mikrobiologia i antimikrobnaa himioterapia*. 2017;19(2):84-90. Russian. (Кузьменков А.Ю., Трушин И.В., Авраменко А.А., Эйдельштейн М.В., Дехнич А.В., Козлов Р.С. AMRmap: Интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):84-90.)
- Liu P., Li X., Luo M., Xu X., Su K., Chen S., et al. Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis. *Microb Drug Resist*. 2018;24(2):190-198. DOI: 10.1089/mdr.2017.0061
- Tsolaki V., Mantzaris K., Mpakalis A., Malli E., Tsimopoulos F., Tsirogiani 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. DOI: 10.1128/AAC.02320-19
- Zhen S., Wang H., Feng S. Update of clinical application in ceftazidime-avibactam for multidrug-resistant Gram-negative bacteria infections. *Infection*. 2022;50(6):1409-1423. DOI: 10.1007/s15010-022-01876-x
- Beloborodov V.B., Goloschapov O.V., Gusarov V.G., Dekhnich A.V., Zamyatin M.N., Zubareva N.A., et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum "Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms" (update 2022). *Messenger of anesthesiology and resuscitation*. 2022;19(2):84-114. Russian. (Белобородов В.Б., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., Дехнич А.В., Замятин М.Н., Зубарева Н.А. и соавт. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022;19(2):84-114.) DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114
- Falcone M., Daikos G.I., Tiseo G., Bassoulis D., Gior-

- dano C., Galfo V., et al. Efficacy of ceftazidime-avibactam plus aztreonam in patients with bloodstream infections caused by metallo- β -lactamase-producing Enterobacterales. *Clin Infect Dis.* 2021;72(11):1871-1878. DOI: 10.1093/cid/ciaa586
16. Taha R., Kader O., Shawky S., Rezk S. Ceftazidime-avibactam plus aztreonam synergistic combination tested against carbapenem-resistant Enterobacterales characterized phenotypically and genotypically: a glimmer of hope. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2023;22(1):21. DOI: 10.1186/s12941-023-00573-3
 17. Bussini L., Pascale R., Rinaldi M., Bartoletti M. Diagnosis, management and treatment of nosocomial pneumonia in ICU: a narrative review. *J Emerg Crit Care Med.* 2022;6:25. DOI: 10.21037/jeccm-22-32
 18. Paul M., Carrara E., Retamar P, Tängdén T., Bitterman R., Bonomo R.A., et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European Society of Intensive Care Medicine). *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):521-547. DOI: 10.1016/j.cmi.2021.11.025
 19. Tamma P.D., Aitken S.L., Bonomo R.A., Mathers A.J., van Duin D., Clancy C.J. Infectious Diseases Society of America 2023 guidance on the treatment of antimicrobial resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis.* 2023;ciad428. DOI: 10.1093/cid/ciad428