



От редакции

Представляемые вниманию читателей Методические рекомендации являются не альтернативой, а некоторым добавлением к **Клиническим рекомендациям «Сепсис (у взрослых)»**, опубликованным в предыдущем номере нашего журнала (Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – № 1). Установленный законодательством процесс подготовки, экспертизы, согласования и утверждения любых Клинических рекомендаций занимает, как правило, довольно много времени. В частности, упомянутые выше Клинические рекомендации по сепсису были подготовлены и переданы в МЗ РФ еще в 2022 г., но утверждены были только в конце 2024 г. Раздел, посвященный антимикробной терапии сепсиса, вполне закономерно учитывал последнее на тот момент (2022 г.) консенсусное мнение представителей ряда общественных организаций о месте антибактериальных и противогрибковых препаратов в лечении тяжелых форм инфекции. За последние два года появились новые сведения об эпидемиологии, резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам, их дозированию не только у взрослых, но и у детей, в том числе при использовании методов гемокорректирующей терапии и экстракорпоральной мембранной оксигенации. Эта информация, расширяющая положения Клинических рекомендаций в отношении спектра возможностей антимикробной терапии при инфекции, вызванной полирезистентными микроорганизмами, и нашла отражение в обновленном варианте публикуемых Методических рекомендаций. Представляется, что они могут быть хорошим подспорьем при принятии решений в сложной с клинических позиций ситуации.

Главный редактор академик РАН профессор Ю. С. Полушин

Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» (обновление 2024 года)

В. Б. БЕЛОБОРОДОВ, О. В. ГОЛОЩАПОВ, В. Г. ГУСАРОВ, А. В. ДЕХНИЧ, М. Н. ЗАМЯТИН, К. Н. ЗОЛОТУХИН, Н. А. ЗУБАРЕВА, С. К. ЗЫРЯНОВ, Д. А. КАМЫШОВА, Н. Н. КЛИМКО, Р. С. КОЗЛОВ, В. В. КУЛАБУХОВ, Н. В. МАТИНЯН, М. А. ПЕТРУШИН, Ю. С. ПОЛУШИН, Д. А. ПОПОВ, А. В. ПЫРЕГОВ, В. А. РУДНОВ, С. В. СИДОРЕНКО, Д. В. СОКОЛОВ, И. Н. СЫЧЕВ, И. В. ШЛЫК*, М. В. ЭЙДЕЛЬШТЕЙН, С. В. ЯКОВЛЕВ

Методические рекомендации Российской общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Общественной организации «Российский Сепсис Форум», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов»

РЕЗЮМЕ

В большинстве регионов мира, в том числе и в России, продолжают распространяться штаммы микроорганизмов, характеризующиеся устойчивостью к используемым в медицинских организациях антимикробным средствам. Понятно, что это закономерно влияет как на эффективность антимикробной терапии, так и на тактику и стратегию ее применения не только у взрослых, но и у детей. Пандемия респираторной инфекции, которая высветила нарастающие проблемы с лечением инвазивных микозов, подбором доз антибактериальных препаратов при использовании методов сорбционной и диализной терапии, а также регистрация в России новых антибиотиков, обусловили необходимость внести коррективы в Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (2-я редакция), которые были подготовлены группой ведущих российских экспертов в 2022 г. [1]. Представляемый вариант рекомендаций был утвержден в декабре 2024 г. на совместном заседании представителей общественных организаций: Российской 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». Данные рекомендации отражают междисциплинарное консенсусное мнение о подходах к диагностике и антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами.

Ключевые слова: инфекция, микробы, детекция микроорганизмов, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, эмпирическая антибактериальная терапия

Для цитирования: Белобородов В. Б., Голощاپов О. В., Гусаров В. Г., Дехнич А. В., Замятин М. Н., Золотухин К. Н., Зубарева Н. А., Зырянов С. К., Камышова Д. А., Климко Н. Н., Козлов Р. С., Кулабухов В. В., Матинян Н. В., Петрушин М. А., Полушин Ю. С., Попов Д. А., Пырегов А. В., Руднов В. А., Сидоренко С. В., Соколов Д. В., Сычев И. Н., Шлык И. В., Эйдельштейн М. В., Яковлев С. В. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами» (обновление 2024 года) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2025. – Т. 22, № 2. – С. 149–189. <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-2-149-189>.

Diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by polyresistant microorganisms (updated 2024)

V. B. BELOBORODOV, O. V. GOLOSHCHAPOV, V. G. GUSAROV, A. V. DEKHNICH, M. N. ZAMYATIN, K. N. ZOLOTUKHIN, N. A. ZUBAREVA, S. K. ZYRYANOV, D. A. KAMYSHOVA, N. N. KLIMKO, R. S. KOZLOV, V. V. KULABUKHOV, N. V. MATINYAN, M. A. PETRUSHIN, Yu. S. POLUSHIN, D. A. POPOV, A. V. PYREGOV, V. A. RUDNOV, S. V. SIDORENKO, D. V. SOKOLOV, I. N. SYCHEV, I. V. SHLYK*, M. V. EYDELSTEIN, S. V. YAKOVLEV

Methodological recommendations of the Russian public organization «Association of Anesthesiologists-Intensivists», Public organization «Russian Sepsis Forum», Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), Interregional public organization «Alliance of clinical chemotherapists and microbiologists»

ABSTRACT

Strains of microorganisms characterized by resistance to antimicrobial drugs used in medical organizations continue to spread in most regions of the world, including Russia. This naturally affects both the effectiveness of antimicrobial therapy and the tactics of its use not only in adults but also in children. The coronavirus pandemic has highlighted the growing problems with the treatment of invasive mycoses, the selection of dosage of antibacterial agents when using sorption and dialysis therapy methods. In combination with the registration of new antibacterial drugs in Russia, this necessitated the need to make adjustments to the Methodological recommendations “Diagnostics and Antimicrobial Therapy

of Infections Caused by Polyresistant Strains of Microorganisms" (2nd edition), prepared by a group of leading Russian experts in 2022 [1]. The presented version was approved in December 2024 at a joint meeting of representatives of public organizations: the Russian Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional public organization "Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists", the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), the public organization "Russian Sepsis Forum". These recommendations reflect the interdisciplinary consensus opinion on approaches to the diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by polyresistant microorganisms.

Keywords: infection, microbes, detection of microorganisms, antibacterial therapy, antibiotic resistance, empirical antibacterial therapy

For citation: Beloborodov V. B., Goloshchapov O. V., Gusarov V. G., Dekhnich A. V., Zamyatin M. N., Zolotukhin K. N., Zubareva N. A., Zyryanov S. K., Kamyshova D. A., Klimko N. N., Kozlov R. S., Kulabukhov V. V., Matinyan N. V., Petrushin M. A., Polushin Yu. S., Popov D. A., Pyregov A. V., Rudnov V. A., Sidorenko S. V., Sokolov D. V., Sychev I. N., Shlyk I. V., Eydelstein M. V., Yakovlev S. V. Diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by polyresistant microorganisms (updated 2024). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2025, Vol. 22, № 1, P. 149–189. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/2078-5658-2025-22-1-149-189>.

* Для корреспонденции:

Ирина Владимировна Шлык
E-mail: irina_shlyk@mail.ru

* Correspondence:

Irina V. Shlyk
E-mail: irina_shlyk@mail.ru

1. Современные проблемы и распространение антибиотикорезистентности в Российской Федерации

В XXI в. проблема антибиотикорезистентности приобрела особую значимость во всем мире. Резистентность к антибиотикам имеет огромное социально-экономическое значение и в развитых странах мира рассматривается как угроза национальной безопасности [7]. Согласно оценкам международных экспертов, антимикробная резистентность является причиной более 700 тыс. смертельных случаев ежегодно (в том числе в Европе – 22 тыс. случаев). Предполагается, что к 2050 г. эта цифра может увеличиться до 10 млн человек [79].

В России эта проблема также имеет место. При экстраполяции данных многоцентрового исследования распространенности нозокомиальных инфекций в стационарах «ЭРГИНИ» на общее количество госпитализированных пациентов, количество нозокомиальных инфекций в РФ, согласно экспертной оценке, составляет около 2,3 млн случаев в год [16].

Характеристика наиболее проблемных возбудителей нозокомиальных инфекций, а также методов идентификации приведена ниже. С текущей ситуацией (а также с динамикой), по спектру возбудителей бактериальных инфекций и их устойчивости к антимикробным препаратам, можно ознакомиться на открытом онлайн-ресурсе «Карта антибиотикорезистентности» – <https://amrmap.ru>. Далее приведены данные, представленные в аналитическом отчете Методического верификационного центра по вопросам антимикробной резистентности «Состояние антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей инфекций в Российской Федерации», 2024 г. [12].

Нозокомиальные инфекции

В структуре возбудителей нозокомиальных инфекций лидирующие места занимают грамотрицательные возбудители: *Klebsiella pneumoniae* (30,4%), *Escherichia coli* (15,45%), *Pseudomonas aeruginosa* (14,26%) и *Acinetobacter baumannii* (12,46%). Наиболее распространенные грамположительные возбудители, – *Staphylococcus aureus* (8,1%), *Enterococcus faecalis* (2,83%) и *Enterococcus faecium* (2,57%), за-

нимают 5, 6 и 7 места в структуре нозокомиальных инфекций соответственно. В зависимости от локализации инфекции доля различных возбудителей в этиологической структуре варьирует.

Enterobacterales. Доля представителей порядка Enterobacterales в структуре возбудителей нозокомиальных инфекций составляет 54,97%. Крайне высокая частота резистентности к современным цефалоспорином у всех видов Enterobacterales (59,21–69,74%) и, прежде всего, у *K. pneumoniae* (83,77–86,32%), исключает возможность их эмпирического применения для лечения серьезных нозокомиальных инфекций, вызванных данной группой бактерий. Такая же ситуация характерна для фторхинолонов (резистентность к ципрофлоксацину 64,05% для всех Enterobacterales и 83,47% для *K. pneumoniae*), ингибиторозащищенных пенициллинов (резистентность к амоксицилину-клавуланату и пиперацилину-тазобактаму 74,56% и 54,28% для всех Enterobacterales и 87,24% и 82,76% для *K. pneumoniae*), цефтолозана-тазобактама (резистентность 45,02% для всех Enterobacterales и 72,06% для *K. pneumoniae*), триметоприма-сульфаметоксазола (резистентность 57,29% для всех Enterobacterales и 67,9% для *K. pneumoniae*), аминогликозидов (резистентность к амикацину и гентамицину 27,25% и 42,09% для всех Enterobacterales и 42,93% и 56,92% для *K. pneumoniae*).

Возросший за счет распространения карбапенемаз уровень устойчивости к карбапенемам указывает на необходимость пересмотра роли данной группы антибиотиков в терапии нозокомиальных инфекций, по крайней мере, у пациентов с жизнеугрожающими инфекциями. На фоне роста частоты продукции карбапенемаз у представителей порядка Enterobacterales (41,33%), прежде всего у *K. pneumoniae* (69,85%), отмечается значимое повышение разнообразия продуцируемых карбапенемаз. Несмотря на то, что ферменты группы OXA-48 в РФ остаются наиболее распространенным типом карбапенемаз у нозокомиальных штаммов энтеробактерий (60,95%), отмечается значительный рост частоты встречаемости NDM (50,27%) и KPC (16,67%) карбапенемаз. Также наблюдается увеличение доли карбапенемазопродуцирующих штам-

мов энтеробактерий с одновременным наличием генов двух (27,28%) и даже трех (0,34%) карбапенемаз. Это говорит о необходимости не только обязательного скрининга энтеробактерий на продукцию карбапенемаз, но и их дифференциации для выбора антибактериальных препаратов, активных в отношении различных типов карбапенемаз. Структура карбапенемаз значительно отличается у разных видов: для *K. pneumoniae* характерно их наибольшее разнообразие, тогда как для *E. coli* – доминирование NDM металло-β-лактамаз (80,01%) и KPC (20%). Быстрый рост частоты встречаемости карбапенемаз объясняется как клональным распространением отдельных штаммов, известных как «клоны высокого риска» (*K. pneumoniae* ST395, ST147, ST258, ST307, ST874), так и горизонтальным распространением плазмид между разными штаммами и видами энтеробактерий.

Карбапенемазопroduцирующие штаммы энтеробактерий характеризуются высокой частотой сочетанной устойчивости к традиционно используемым не-β-лактамам антибиотикам (аминогликозидам, фторхинолонам, триметоприму-сульфаметоксазолу). При этом использование так называемых «препаратов резерва» (тигекцилина, полимиксинов и фосфомицина) ограничивается перечнем утвержденных показаний для их применения (тигекцилин), недостатками фармакокинетики (тигекцилин, полимиксины), высоким риском развития устойчивости в процессе терапии (фосфомицин, полимиксины) и субоптимальной клинической эффективностью (полимиксины). В настоящее время наиболее надежной терапевтической опцией для лечения инфекций, вызванных карбапенемазопroduцирующими штаммами энтеробактерий, является цефтазидим-авибактам (для продуцентов OXA-48 и KPC карбапенемаз) и цефтазидим-авибактам в комбинации с азтреонамом (для продуцентов NDM карбапенемаз). Высокая активность *in vitro* комбинаций азтреонама и цефтазидима с авибактамом, в том числе в отношении карбапенем-устойчивых изолятов представителей порядка Enterobacterales, предполагает необходимость повышения частоты использования цефтазидима-авибактама и комбинации цефтазидима-авибактама с азтреонамом при серьезных инфекциях. Однако тревожной тенденцией является появление и широкое географическое распространение штаммов *E. coli* (3,1%) и, в меньшей степени, *K. pneumoniae* (1,37%), устойчивых к комбинации цефтазидим-авибактам + азтреонам, что говорит о необходимости экстренного внедрения в практику лабораторий определения чувствительности к данной комбинации (путем определения чувствительности к азтреонаму-авибактаму), а также необходимости регистрации в Российской Федерации новых антибиотиков, активных в отношении таких резистентных штаммов, в частности комбинаций новых ингибиторов карбапенемаз с β-лактамами, цефидерокола и плазомицина. Кроме того, необходимой является ускоренная

регистрация в Российской Федерации препарата азтреонам-авибактам, который имеет преимущество перед комбинацией цефтазидима-авибактама с азтреонамом ввиду более высокого режима дозирования.

Pseudomonas aeruginosa. Доля *P. aeruginosa* в общей структуре возбудителей нозокомиальных инфекций составляет 14,26%, данный микроорганизм является третьим по частоте встречаемости нозокомиальным патогеном после *K. pneumoniae* и *E. coli*.

Несмотря на некоторое снижение частоты устойчивости данного возбудителя к большинству групп антибиотиков за последние 10 лет, проблема высокой встречаемости экстремально-устойчивых нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* (одновременно устойчивых к карбапенемам, цефалоспорином, фторхинолонам и аминогликозидам) остается актуальной. В подавляющем большинстве случаев такие штаммы являются продуцентами металло-карбапенемаз (14,95% от всех штаммов; 83,13% от карбапенемазопroduцирующих штаммов) и проявляют устойчивость к антибиотикам всех классов, кроме полимиксинов.

Полимиксины (колистин и полимиксин В) в настоящее время являются единственной группой препаратов, распространенность устойчивости к которым среди нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* не превышает 1%. Однако в режиме монотерапии полимиксины обладают субоптимальной клинической эффективностью. При этом выбор препарата для назначения в комбинации с полимиксинами крайне затруднен ввиду высокой частоты устойчивости ко всем остальным клинически доступным антибиотикам.

Основные проблемы антибиотикорезистентности *P. aeruginosa* в Российской Федерации связаны с циркуляцией ограниченного числа эпидемиологически успешных клонов, представленных в основном четырьмя генетическими линиями – CC235, CC244, CC654 и CC357. Эти клоны «высокого риска», прежде всего, CC235, CC357 и CC654, отличаются значительно более высокими показателями устойчивости ко всем β-лактамам и не-β-лактамам антибиотикам, кроме колистина, по сравнению со штаммами других генотипов.

Высокая частота встречаемости в популяции нозокомиальных штаммов *P. aeruginosa* клонов «высокого риска» указывает на необходимость усиления мер инфекционного контроля для профилактики инфекций, вызываемых данным возбудителем, а также на важность проведения локального микробиологического мониторинга на уровне отделений медицинских организаций для подбора режимов эмпирической антибиотикотерапии. Вместе с тем очевидно, что имеющихся на настоящий момент в распоряжении системы здравоохранения антимикробных средств недостаточно для эффективной терапии инфекций, вызванных экстремально резистентными штаммами *P. Aeruginosa*. Необходима

регистрации в Российской Федерации новых антибиотиков (цефидерокола, новых комбинаций β -лактамов с ингибиторами карбапенемаз), а также ускоренная доклиническая и клиническая разработка других препаратов, активных в отношении таких резистентных штаммов.

Acinetobacter baumannii. Доля *A. baumannii* в общей структуре возбудителей нозокомиальных инфекций составляет 12,46%, данный микроорганизм является четвертым по частоте встречаемости нозокомиальным патогеном после *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*.

Результаты настоящей программы мониторинга антибиотикорезистентности свидетельствуют о сохраняющемся высоком уровне устойчивости нозокомиальных штаммов *A. baumannii* ко всем антибактериальным препаратам, кроме полимиксинов. Особое внимание обращает на себя факт крайне высокой распространенности устойчивости к карбапенемам (87,95% к меропенему, 90,06 к имипенему), которые традиционно рассматриваются как препараты выбора для лечения тяжелых инфекций у госпитализированных пациентов. Резистентность к карбапенемам связана в основном с высокой частотой продукции приобретенных карбапенемаз (90,06%). Кроме того, на настоящий момент нет ни одной группы препаратов, кроме полимиксинов (99,75% чувствительных штаммов), которая сохраняла бы значимую активность в отношении нозокомиальных штаммов данного возбудителя (30,06% чувствительных штаммов к ко-тримоксазолу, 19,88% – к гентамицину, 6,34% – к амикацину, 1,61% – к ципрофлоксацину). Учитывая субоптимальную клиническую эффективность полимиксинов в режиме монотерапии, для лечения инфекций, вызванных *A. baumannii*, возможно их эмпирическое использование в комбинации с такими препаратами как тигециклин и сульбактам, для которых, однако, отсутствуют утвержденные критерии интерпретации результатов определения чувствительности. На настоящий момент, исходя из распределения значений минимальных подавляющих концентраций (МПК) данных препаратов, теоретически более оправдано использование тигециклина (МПК₅₀/МПК₉₀ – 1/2 мг/л), чем сульбактама (МПК₅₀/МПК₉₀ – 32/64 мг/л).

В отличие от *P. aeruginosa* для *A. baumannii* характерна тенденция уменьшения генетического разнообразия в популяции нозокомиальных штаммов. Однако, как и в случае с *P. aeruginosa*, проблема экстремальной антибиотикорезистентности *A. baumannii* связана с распространением ограниченного числа успешных эпидемических клонов. Это свидетельствует о необходимости усиления мер инфекционного контроля в медицинских организациях, в первую очередь в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Не менее важной для преодоления проблемы роста инфекций, вызванных экстремально устойчивыми штаммами *A. baumannii*, является скорейшая регистрация в

Российской Федерации новых антибиотиков, имеющих зарубежом - сульбактама-дурлобактама и цефидерокола, а также, возможно, парентеральной формы миноциклина.

Staphylococcus aureus. Доля *S. aureus* в общей структуре возбудителей нозокомиальных инфекций составляет 10,9%, данный микроорганизм является пятым по частоте встречаемости нозокомиальным патогеном после *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*, однако его распространенность существенно варьирует в зависимости от локализации инфекции. *S. aureus* занимает первое место при инфекциях костей и суставов (27,66%); второе место при инфекциях центральной нервной системы (14,66%); третье место при инфекциях кровотока (11,99%) и инфекциях кожи и мягких тканей (20,1%); четвертое место при инфекциях дыхательных путей (5,9%); пятое место при интраабдоминальных инфекциях (3,4%). В целом, для *S. aureus* отмечено сохранение высокой чувствительности к большинству групп антистафилококковых препаратов. Так, не было выявлено штаммов, устойчивых к ванкомицину, даптомицину, линезолиду, тедизолиду и тигециклину. Устойчивость к цефтаролину, ко-тримоксазолу, фузидовой кислоте и рифампицину составляет всего 0,19%, 1,56%, 1,94% и 3,11% соответственно. Устойчивость к антистафилококковым β -лактамам (кроме цефтаролина) – 18,25%, к фторхинолонам – 15,15%.

Enterococcus spp. Доля представителей рода *Enterococcus* в структуре возбудителей нозокомиальных инфекций составляет 5,52%, они являются шестыми по частоте встречаемости нозокомиальными патогенами после *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii* и *S. aureus*. Наиболее распространенными представителями рода *Enterococcus*, выделяемыми из различных видов клинического материала у госпитализированных пациентов, являются *E. faecalis* и *E. faecium*, на долю которых в общей структуре нозокомиальных инфекций приходится 2,83% и 2,57% соответственно.

Для энтерококков характерна природная устойчивость ко многим группам антибиотиков. При этом два наиболее распространенных вида, *E. faecalis* и *E. faecium*, значительно различаются по частоте устойчивости к природно-активным в отношении энтерококков препаратам. Так, при крайне низкой частоте резистентности *E. faecalis* к ампициллину (3,04%), подавляющее большинство изолятов *E. faecium* (92,45%) устойчивы к данному антибиотику. Для ванкомицина частота резистентности *E. faecalis* и *E. faecium* составляет 0,68% и 27,83% соответственно. Также были обнаружены единичные штаммы *E. faecium* (0,94%), устойчивые ко всем доступным антибактериальным препаратам, кроме линезолида. Неблагоприятная ситуация с ростом устойчивости *E. faecium* к ванкомицину, и появлением экстремально резистентных штаммов свидетельствует о необходимости усиления мер инфекционного контроля при их выявлении. Кроме

того, необходимо рассмотрение мер по ограничению нерационального применения ванкомицина (и других гликопептидных антибиотиков), особенно необоснованного перорального применения ванкомицина при отсутствии четких критериев *Clostridioides difficile* ассоциированной диареи.

Внебольничные инфекции

Состояние проблемы резистентности бактериальных возбудителей внебольничных инфекций в Российской Федерации в целом остается относительно благоприятным. Наиболее существенной клинической проблемой является высокая частота устойчивости к цефалоспорином, ингибиторозащищенным пенициллинам и фторхинолонам внебольничных штаммов *E. coli* на фоне тревожной тенденции повышения частоты выделения при внебольничных инфекциях полирезистентных, в том числе карбапенморезистентных, штаммов *K. pneumoniae*.

Enterobacterales

***Escherichia coli*.** У госпитализированных пациентов с внебольничными инфекциями частота устойчивости *E. coli* к современным цефалоспорином составила: к цефтазидиму – 25,75%, цефотаксиму – 39,43% и цефепиму – 21,7%. Высокая частота устойчивости также отмечена для ампициллина (65,19%), амоксициллина-клавуланата (42,74%), ко-тримоксазола (42,45%), фторхинолонов (ципрофлоксацин – 37,02%), гентамицина (15,19%). Крайне редко выявляются изоляты, резистентные к карбапенемам: эртапенему – 1,79% и меропенему – 0,94%. Кроме карбапенемов высокая активность отмечена для пиперациллина-тазобактама, амикацина, цефтолозана-тазобактама, цефтазидима-авибактама, колистина, азтреонама-авибактама и тигециклина (9,53%, 1,98%, 1,95%, 1,32%, 1,13%, 0,57% и 0,28% резистентных изолятов соответственно).

Для изолятов *E. coli*, выделенных от амбулаторных пациентов с инфекциями мочевых путей, из пероральных препаратов наименьшая резистентность отмечается к нитрофурантоину (0,4%) и фосфомицину (9,6%). При этом следует отметить, что формальное увеличение показателей устойчивости к фосфомицину (по сравнению с предыдущими исследованиями) связано с недавним изменением критериев оценки чувствительности для фосфомицина (снижением пограничного значения МПК для чувствительных штаммов с 32 мг/л до 8 мг/л) и не связано с реальным ростом уровней МПК в популяции клинических штаммов. Из парентеральных препаратов наибольшей активностью в отношении штаммов *E. coli*, выделенных от амбулаторных пациентов с инфекциями мочевых путей, обладают меропенем и амикацин (резистентность 0,8% и 1,0%). Устойчивость к амоксициллину-клавулановой кислоте, цефотаксиму, цефиксиму и ко-тримоксазолу варьирует в диапазоне от 20% до 40%; частота устойчивости к цiproфлоксацину составляет 36,7%.

***Klebsiella pneumoniae*.** Единственным видом энтеробактерий, который кроме *E. coli* часто выделяется при внебольничных инфекциях, является *K. pneumoniae*. У госпитализированных пациентов с внебольничными инфекциями частота устойчивости *K. pneumoniae* к современным цефалоспорином составляет: к цефтазидиму – 60,49%, цефотаксиму – 63,89% и цефепиму – 58,79%. Высокая частота устойчивости отмечена для амоксициллина-клавулановой кислоты (68,05%), ко-тримоксазола (52,17%), цiproфлоксацина – 59,74%), гентамицина (37,05%). В отличие от *E. coli*, для *K. pneumoniae* характерна также высокая частота устойчивости к пиперациллину-тазобактаму (60,3%), цефтолозану-тазобактаму (40,86%), амикацину (27,03%), карбапенемам (эртапенему – 44,61%, меропенему – 28,92%, имипенему – 26,84%) и цефтазидиму-авибактаму (19,09%). Низкая частота устойчивости отмечается только для двух препаратов – азтреонама-авибактама (0,78%) и колистина (2,65%).

Для штаммов *K. pneumoniae*, выделенных от амбулаторных пациентов с инфекциями мочевых путей, показатели чувствительности ко всем антибактериальным препаратам были ниже, чем таковые для *E. coli*. Для карбапенемов чувствительность составила: 69,4% для эртапенема, 81,9% для имипенема и 80,6% для меропенема; для цефалоспоринов – от 55,6% для цефотаксима до 62,5% для цефтибутена; для цефтазидима-авибактама – 88,9%; для амоксициллина-клавулановой кислоты – 55,6%, для пиперациллина-тазобактама – 61,1%; для амикацина – 77,8%, для гентамицина – 79,2%; для цiproфлоксацина – 43,1%.

***Staphylococcus aureus*.** *S. aureus* являлся наиболее часто выделяемым возбудителем у госпитализированных пациентов с внебольничными инфекциями кожи и мягких тканей (41,07%), инфекциями костей и суставов (46,93%) и инфекций сердца и сосудов (22,31%). Для внебольничных штаммов *S. aureus* отмечено сохранение высокой чувствительности к большинству групп антистафилококковых препаратов. Так, не было выявлено штаммов, устойчивых к ванкомицину, линезолиду, тедизолиду и тигециклину. Устойчивость к даптомицину, цефтаролину, ко-тримоксазолу, фузидовой кислоте и рифампицину составляет всего 0,18%, 0,55%, 0,73%, 0,36% и 2,36% соответственно. Устойчивыми к антистафилококковым β-лактамам (кроме цефтаролина) являются 9,82% штаммов, к фторхинолонам – 6,36% штаммов.

***Streptococcus pneumoniae*.** Частота устойчивости *S. pneumoniae* составляет: к пенициллину – 7,41%; к цефалоспорином: цефтриаксону и цефтаролину – 1,3% и 0,56% соответственно; к эртапенему – 14,07%; к макролидам – азитромицину, кларитромицину, эритромицину – 27,59%, 27,96%, 23,89% соответственно; к клиндамицину – 15,56%; к фторхинолонам – левофлоксацину и моксифлоксацину – 0,74% и 0,56% соответственно; к тетрациклину – 30%; к хлорамфениколу – 3,89%; к триметоприму-сульфа-

метоксазолу – 26,3%. Не выявлено изолятов, резистентных к ванкомицину и линезолиду.

Перечень полирезистентных возбудителей, рассматриваемых в рамках данных рекомендаций¹, может быть изменен в последующем с учетом складывающейся эпидемиологической ситуации.

2. Методы выявления наиболее значимых фенотипов/детерминант антибиотикорезистентности

Данные рекомендации предназначены для использования в повседневной практике клинических микробиологических лабораторий и не содержат описания методов выявления механизмов резистентности для экспертных и научных лабораторий. Рекомендации также не содержат описания процедур выявления бессимптомного носительства полирезистентных микроорганизмов [9].

2.1. Выявление устойчивости к карбапенемам представителей порядка *Enterobacterales*

Фенотипическое определение чувствительности.

Определение чувствительности к карбапенемам и другим антимикробным препаратам, включая препараты, потенциально активные против устойчивых к карбапенемам штаммов, диско-диффузионным методом рекомендуется проводить в соответствии с актуальной версией Клинических рекомендаций «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» (размещены на Интернет-портале главного внештатного специалиста Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности; текущая версия) [6]. При использовании коммерческих систем следует руководствоваться инструкциями изготовителей.

Механизмы устойчивости *Enterobacterales* к карбапенемам можно разделить на две большие группы: связанные и не связанные с продукцией карбапенемаз. Карбапенемазы – это β-лактамазы, гидролизующие пенициллины, большинство цефалоспоринов и, в различной степени, карбапенемы и монобактамы (последние не гидролизуются металло-β-лактамазами). Подавляющее число карбапенемаз энтеробактерий принадлежат к трем группам ферментов – KPC, OXA-48 и NDM, пер-

вые две из которых являются сериновыми β-лактамазами, последняя – металло-β-лактамазами. Дифференциация различных карбапенемаз между собой является значимой не только с точки зрения эпидемиологии, но и даёт клинически важную информацию ввиду различий в чувствительности к антибиотикам, в особенности к новым ингибиторозащищенным β-лактамам.

Карбапенемазы являются предметом особого беспокойства, так как они могут быть причиной устойчивости практически ко всем β-лактамам и быстро распространяются. Продуценты некоторых карбапенемаз (например, OXA-48-подобных), могут быть чувствительны к цефалоспорином 3–4 поколения. Однако в настоящее время большинство карбапенемазопродуцирующих изолятов являются также и ко-продуцентами ферментов, гидролизующих цефалоспорины, таких как БЛРС СТХ-М-типа, и поэтому характеризуются устойчивостью и к цефалоспорином. Кроме того, карбапенемазопродуцирующие штаммы часто обладают механизмами устойчивости к широкому спектру антимикробных препаратов, а инфекции, вызываемые карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями, характеризуются высоким уровнем летальности [8, 25, 50].

Согласно рекомендациям EUCAST, выявление механизма резистентности бактерий имеет значение для организации инфекционного контроля и общественного здравоохранения и не влияет на интерпретацию результатов оценки чувствительности бактерий к карбапенемам.

Если продуцент карбапенемаз проявляет фенотипическую чувствительность к карбапенемам, то в отчете лаборатории его необходимо оценивать как чувствительный, что соответствует рекомендации лечения карбапенемами.

Однако столь категоричная позиция разделяется не всеми экспертами. Данные об эффективности лечения инфекций, вызванных устойчивыми к карбапенемам патогенами, продуцирующими и не продуцирующими карбапенемазы, ограничены и неоднородны [34, 41]. Недостаточно изучена эффективность отдельных антибиотиков в отношении инфекций, вызванных продуцентами различных карбапенемаз. Перечисленные факты свидетельствуют в пользу целесообразности детекции карбапенемазной активности и типирования карбапе-

¹ Энтеробактерии (представители порядка *Enterobacterales*), продуцирующие ESBL и карбапенемазы;

Pseudomonas aeruginosa, устойчивые к карбапенемам;

Acinetobacter spp., устойчивые к карбапенемам;

Stenotrophomonas maltophilia;

Staphylococcus aureus, устойчивые к β-лактамамным антибиоткам, за исключением анти-MRSA-цефемов (метициллинорезистентные штаммы *S. aureus* – MRSA);

Коагулазонегативные *Staphylococcus spp.*, устойчивые к β-лактамамным антибиоткам, за исключением анти-MRSA-цефемов (MR-CNS);

Enterococcus spp., устойчивые к ванкомицину (VRE);

Streptococcus pneumoniae, устойчивые к пенициллину;

Candida spp., устойчивые к флуконазолу;

Aspergillus spp.;

Возбудители мукормикозов.

немаз. Исследования включают следующие этапы: а) выявление изолятов, подозрительных на продукцию карбапенемаз; б) выявление продукции карбапенемаз; в) определение типа карбапенемаз.

Значения минимальной подавляющей концентрации (МПК) энтеробактерий, продуцирующих карбапенемазы, могут быть ниже установленных клинических пограничных значений для резистентных штаммов [32, 39, 74]. Для выявления изолятов, подозрительных на продукцию карбапенемаз, EUCAST рекомендует использовать значения «эпидемиологической пограничной точки отсечения» (ЕСOFF) для меропенема: диаметр зоны подавления роста < 28 мм при использовании диско-диффузионного метода или МПК меропенема > 0,125 мг/л.

Выявление продукции карбапенемаз у энтеробактерий

В данных рекомендациях представлены только методы выявления карбапенемаз, доступные в настоящее время и наиболее приемлемые для использования в клинической практике [8].

Метод инактивации карбапенемов (Carbapenem Inactivation Method – CIM). CIM представляет собой простой, малозатратный и эффективный тест для выявления продукции карбапенемаз у грамотрицательных бактерий [76, 77]. Принцип метода – выявление ферментативного гидролиза при инкубации карбапенема с суспензией исследуемой бактериальной культуры. В качестве источника карбапенема используется диск с меропенемом (10 мкг) для определения чувствительности диско-диффузионным методом. Оценка результатов проводится на основании наличия или отсутствия зоны подавления роста чувствительного контрольного штамма *Escherichia coli* ATCC 25922 вокруг диска с меропенемом, предварительно инкубированного (8 часов при 35 °С) с исследуемой бактериальной культурой. На практике выявить первые признаки роста контрольного штамма и зонирования можно уже через 4–5 часов.

Оригинальный CIM тест не позволяет дифференцировать сериновые и металло-бета-лактамазы, а также проводить точное типирование карбапенемаз и выявлять ко-продукцию нескольких ферментов. Для дифференцировки карбапенемаз предложена модификация метода инактивации карбапенемов с ЭДТА (eCIM) [68].

Типирование карбапенемаз. Задачу типирования карбапенемаз решают иммунохроматографические и молекулярно-биологические методы. Общим недостатком этих методов является невозможность выявления карбапенемаз, не входящих в состав используемых систем. В этой связи постановка CIM теста приобретает важное значение. Положительный результат CIM теста при отрицательных результатах иммунохроматографических и/или молекулярных тестов позволяет заподозрить продукцию редких или новых карбапенемаз.

Иммунохроматографические тесты. Иммунохроматографические тесты отличаются высокой

чувствительностью, скоростью получения результата (около 15 мин) и возможностью определения типа фермента [44, 77]. Данные тест-системы по своей специфичности практически не уступают молекулярным методам, при этом они не требуют аппаратного обеспечения и выигрывают по времени получения результата у всех доступных в настоящее время методов. Существуют тесты как для детекции одного вида ферментов (в частности, КРС, ОХА-23), так и для наиболее актуального в настоящее время комплекса (КРС, ОХА-48, VIM, IMP, NDM).

Молекулярно-биологические методы выявления генов карбапенемаз. Кроме выявления генов карбапенемаз непосредственно в клиническом материале, молекулярные методы могут использоваться для верификации результатов, полученных фенотипическими и аналитическими методами. Большинство доступных в настоящее время на практике молекулярных методов определения устойчивости к карбапенемам базируется на технологии real time ПЦР.

Наличие генов карбапенемаз не во всех случаях коррелирует с фенотипической резистентностью к карбапенемам, поэтому использование молекулярно-биологических методов (равно как и иммунохроматографических тестов) не заменяет фенотипические методы определения чувствительности.

Сравнительная характеристика методов определения продукции карбапенемаз представлена в табл. 1.

2.2. Выявление устойчивости к карбапенемам у *Pseudomonas aeruginosa*

Фенотипическое определение чувствительности.

Определение чувствительности *P. aeruginosa* к карбапенемам и другим антибактериальным препаратам, включая препараты, потенциально активные против устойчивых к карбапенемам штаммов, фенотипическими методами рекомендуется проводить в соответствии с актуальной версией Клинических рекомендаций «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» [6].

Карбапенемы, к которым следует определять чувствительность *P. aeruginosa*: меропенем (обязательно), имипенем (обязательно), дорипенем (опционно). Если чувствительность к дорипенему не определяется, чувствительность к нему оценивается по результатам определения чувствительности к меропенему.

*Выявление продукции карбапенемаз у *P. aeruginosa**

Выявление продукции карбапенемаз у *P. aeruginosa* имеет в основном эпидемиологическое значение. Исключение – методы быстрой детекции карбапенемаз в клиническом материале (молекулярно-биологические методы), которые могут использоваться для принятия клинического решения до получения результатов определения чувствительности фенотипическими методами.

Таблица 1. Сравнительная характеристика наиболее распространенных методов определения продукции карбапенемаз и их типирования**Table 1.** Comparative characteristics of the most common methods for determining carbapenemase production and their typing

Метод	Исследуемый материал	Преимущества	Ограничения
Метод инаktivации карбапенемов (CIM тест)	Чистая культура микроорганизма	Простота выполнения. Отсутствие необходимости в специальном оборудовании. Низкая стоимость. Позволяет предположить наличие редких или новых карбапенемаз	Необходимость выделения чистой культуры микроорганизма. Длительность выполнения (18–24 ч). «Классический» CIM тест не позволяет дифференцировать тип карбапенемаз (модифицированный eCIM позволяет дифференцировать сериновые и металлоферменты)
Иммунохроматографические тесты	Чистая культура микроорганизма	Простота выполнения. Отсутствие необходимости в специальном оборудовании. Быстрое получение результата. Позволяют определять тип карбапенемаз	Отсутствие возможности выявления новых вариантов карбапенемаз
Молекулярно-биологические методы	Нативный клинический материал. Чистая культура микроорганизма	Быстрое получение результата. Возможность проведения исследования с использованием нативного клинического материала. Позволяют определять тип карбапенемаз	Необходимость наличия специального оборудования и обученного персонала. Сравнительно высокая стоимость оборудования и расходных материалов. Отсутствие возможности выявления новых вариантов карбапенемаз

2.3. Выявление устойчивости к карбапенемам у *Acinetobacter spp.*

Фенотипическое определение чувствительности *Acinetobacter spp.* к карбапенемам и другим антибактериальным препаратам, включая препараты, потенциально активные против устойчивых к карбапенемам штаммов, фенотипическими методами рекомендуется проводить в соответствии с актуальной версией Клинических рекомендаций «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» [6].

Карбапенемы, к которым следует определять чувствительность *Acinetobacter spp.*: меропенем (обязательно), имипенем (обязательно). Чувствительность к дорипенему оценивается по результатам определения чувствительности к меропенему.

Выявление продукции карбапенемаз у *Acinetobacter spp.* имеет исключительно эпидемиологическое и научное значение и не рекомендуется в рутинной практике для выбора режима антибиотикотерапии у конкретного пациента.

2.4. Выявление β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) у энтеробактерий.

БЛРС (соответствующая англоязычная аббревиатура – ESBL) – ферменты, гидролизующие большинство пенициллинов и цефалоспоринов, в том числе цефалоспорины 3–4 поколения, а также монобактамы (азтреонам), но не цефамицины (цефокситин, цефотетан) или карбапенемы. Большинство БЛРС относятся к β-лактамазам класса А и подавляются ингибиторами β-лактамаз (клавулановой кислотой, сульбактамом, тазобактамом, авибактамом) [24].

Наиболее частыми продуцентами БЛРС являются *Escherichia coli* и *Klebsiella pneumoniae*, одна-

ко продукция БЛРС встречается и у всех других клинически значимых видов энтеробактерий. Распространенность БЛРС-продуцирующих изолятов зависит от ряда факторов, таких как биологический вид, географическое расположение, тип стационара/отделения, группа пациентов и тип инфекции, в результате чего в разных исследованиях были зарегистрированы достаточно широкие вариации [36].

Подавляющее большинство БЛРС являются приобретенными ферментами, кодируемыми генами, расположенными на плазмидах. Для приобретенных БЛРС характерен различный уровень экспрессии, они существенно отличаются по таким биохимическим характеристикам, как, например, активность в отношении различных β-лактамов. Вариации в уровне экспрессии и свойствах конкретного фермента, а также наличие других механизмов резистентности (других β-лактамаз, выведения молекул антибиотика из клетки, нарушения проницаемости) приводит к большому разнообразию фенотипов резистентности среди БЛРС-продуцирующих изолятов [58].

Рекомендуемые методы выявления БЛРС у энтеробактерий

Для выявления БЛРС используются различные фенотипические методы выявления синергизма между оксимино-β-лактамами (цефотаксим, цефтазидим, цефепим, азтреонам) и ингибитором β-лактамаз класса А – клавулановой кислотой. К числу таких методов относится метод комбинированных дисков, двойных дисков и методы определения МПК в присутствии ингибитора и без него. Чувствительность и специфичность этих методов на практике зависит от вида микроорганизма, наличия дополнительных ферментов, гидролизующих оксимино-β-лактамы, и от технических факторов. Вследствие значительного генетического разно-

образия БЛРС их универсальная детекция с использованием молекулярно-биологических методов является затруднительной. Однако существующие тест-системы позволяют выявлять наиболее часто встречающиеся БЛРС группы СТХ-М [59, 80].

2.5. Выявление метициллинорезистентных *Staphylococcus aureus* (MRSA) и метициллинорезистентных коагулазонегативных стафилококков

Метициллинорезистентные *стафилококки* – изоляты, имеющие дополнительный пенициллин-связывающий белок (РВР2а или недавно открытый альтернативный РВР2, кодируемый геном *mecC*), к которым β-лактамы (за исключением цефтаролина и цефтобипрола) имеют низкую степень сродства.

Для выявления резистентности к метициллину/оксациллину могут использоваться как фенотипические: определение МПК, диско-диффузионный метод или латексная агглютинация для выявления белка РВР2а, так и молекулярно-биологические методы (ПЦР).

Выявление метициллинорезистентности фенотипическими методами

Препаратом выбора для определения чувствительности к β-лактамам (кроме цефтаролина и цефтобипрола) *S. aureus* и большинства видов коагулазонегативных стафилококков диско-диффузионным методом является цефокситин ввиду того, что он является наиболее чувствительным и специфичным маркером *mecA/mecC*-опосредованной резистентности. Для скрининга на метициллинорезистентность *S. pseudintermedius*, *S. intermedius*, *S. schleiferi* и *S. coagulans* рекомендуется использовать оксациллин. Для подтверждения наличия генов *mecA* или *mecC*, особенно в случае сомнительных результатов фенотипических тестов, рекомендуется проводить молекулярно-биологическое исследование с целью выявления генов *mecA* или *mecC*.

Диско-диффузионный метод. Если диаметр зоны подавления роста вокруг диска с цефокситином (30 мкг в диске) < 22 мм (для *S. epidermidis* и *S. lugdunensis* – < 27 мм), изолят оценивается как метициллинорезистентный. Для метициллинорезистентных изолятов *S. pseudintermedius*, *S. intermedius*, *S. schleiferi* и *S. coagulans* зона подавления роста вокруг диска с оксациллином (1 мкг в диске) составляет < 20 мм.

Метод микроразведений в бульоне (ISO 20776-1). Если МПК цефокситина для *S. aureus* и *S. lugdunensis* > 4 мг/л (для *S. saprophyticus* – > 8 мг/л), изолят оценивается как метициллинорезистентный. Для других видов стафилококков величина МПК цефокситина является менее эффективным предиктором метициллинорезистентности по сравнению с диско-диффузионным методом.

Выявление метициллинорезистентности молекулярно-биологическими методами

Для выявления гена *mecA* могут использоваться как коммерческие наборы реагентов и оборудо-

вание, так и тесты, разработанные в лаборатории. Вместе с тем, следует помнить, что ген *mecC* в настоящее время может не обнаруживаться некоторыми коммерчески доступными молекулярно-биологическими методами.

Важной характеристикой молекулярно-биологических методов детекции метициллинорезистентности является существенное ускорение получения результата за счет возможности выполнения исследования непосредственно клинического материала.

2.6. Выявление устойчивости *Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis* к ванкомицину

Enterococcus faecium или *Enterococcus faecalis* считаются устойчивыми к ванкомицину (VRE) при МПК ванкомицина > 4 мг/л. Применение гликопептидов (ванкомицина и телаванцина), а также тейкопланина (кроме случаев резистентности, обусловленных наличием гена *VanB*) при инфекциях, вызванных такими штаммами малоэффективно.

Фенотипические методы выявления устойчивости *E. faecium* и *E. faecalis* к гликопептидам (ванкомицину). Определение чувствительности энтерококков к гликопептидам фенотипическими методами (диско-диффузионный метод, метод микроразведения в бульоне, метод градиентных тестов) рекомендуется проводить в соответствии с актуальной версией Клинических рекомендаций «Определение чувствительности к антимикробным препаратам» [6]. В качестве индикаторного значения используется чувствительность к ванкомицину.

Молекулярно-биологические методы выявления устойчивости к гликопептидам (ванкомицину). Определение генов устойчивости к ванкомицину *vanA* и *vanB* с помощью ПЦР может выполняться с использованием коммерческих тест-систем и тест-систем собственной разработки [31].

3. Принципы рационального использования антибактериальных и противогрибковых препаратов

Главные принципы рациональной антимикробной терапии (АМТ) были сформулированы еще в период поиска и внедрения в клинику первых антибиотиков в середине прошлого века:

- выбор препарата в соответствии с чувствительностью к нему возбудителя заболевания;
- разовая и суточная дозы препарата, путь введения должны обеспечивать лечебную концентрацию в очаге воспаления;
- препарат должен назначаться в такой дозе и вводиться таким путем, чтобы исключить или максимально ограничить его повреждающее действие на макроорганизм.

Реализация этих принципов является единственным действенным механизмом ограничения использования АМТ, поскольку обеспечивает основу для исключения неэффективного, бесполезного, а нередко и опасного назначения антибактериальных

препаратов системного действия. В клинической практике выполнить эти условия в полной мере сложно. В момент инициации АМТ врач обычно не знает возбудителя и его свойства, во время проведения терапии у него нет возможности контролировать концентрацию препарата в очаге, а развитие побочных эффектов тоже носит вероятностный характер. Но это не означает, что использование антимикробных средств не должно соответствовать этим постулатам, просто эти требования предполагают выполнение ряда правил, которые обязательно должен соблюдать врач, когда проводит антимикробную терапию.

3.1. Констатация развития инфекции

АМТ не должна проводиться без клинико-лабораторных признаков бактериальной инфекции [34]. Это правило является ключевым. Наличие дренажей, центрального венозного катетера, эндотрахеальной трубки, трахеостомической канюли, мочевого катетера, цистостомы, гастростомы, электродов для электрокардиостимуляции, а также случаи выделения патогенных или условно патогенных микроорганизмов из вышеуказанных инвазивных устройств без признаков инфекционного процесса не являются показанием для проведения АМТ.

Поэтому перед тем, как назначить АМТ, врач должен оценить вероятность инфекционной этиологии симптомов, объединить их в синдром, установить диагноз инфекции и зафиксировать его в медицинской карте пациента.

3.2. Идентификация возбудителя инфекции с определением его чувствительности к антибактериальным препаратам

В соответствии с этим правилом, до первого введения антибактериального препарата следует произвести забор биоматериала для бактериоскопического, бактериологического и, в ряде случаев, молекулярно-биологического исследований [34]. Обязательным является исследование биоматериала из локуса инфекции, при тяжелом течении инфекции дополняется исследованием крови из периферической вены. В случае если очевидных или потенциальных очагов инфекции несколько, забор биоматериала осуществляется из всех предполагаемых локусов. Взятие крови для микробиологического исследования осуществляется трехкратно из разных периферических вен с интервалом 20–30 мин. Для забора крови нельзя использовать периферические и центральные венозные катетеры (кроме случаев дифференциальной диагностики катетер-ассоциированной инфекции, в таких случаях кровь берется последовательно сначала из периферической вены, далее из катетера с минимальной временной задержкой) [5]. Если у пациента имеет место тяжелая инфекция², а для

получения биоматериала из инфекционного очага требуется длительное время (бронхоскопия, оперативное вмешательство, инвазивная манипуляция и т. д.), антибактериальные препараты назначаются сразу после забора крови на посев, а биоматериал из инфекционного локуса получают, как только это будет возможно.

3.3. Выбор оптимального препарата

Практически всегда назначение антибиотиков системного действия представляет собой процесс выбора определенных препаратов на основе анамнеза, эпидемиологических данных, клинической картины заболевания, предполагаемого инфекционного локуса, характера предшествующих медицинских манипуляций, учета данных локальной резистентности флоры, предшествующего применения антибиотиков – такой подход называется эмпирическим (основанным на опыте) выбором или эмпирической АМТ. Коррекция ее после получения микробиологических данных или начало на основе наличия микробиологических данных называется целенаправленной АМТ, то есть назначением препарата, активного против вероятного возбудителя с учетом выявленной резистентности.

При эмпирическом выборе назначение препаратов проводят с учетом наиболее вероятных возбудителей данной инфекции и их предполагаемой чувствительности с учетом данных локального микробиологического мониторинга в медицинской организации. Методология такого подхода к проведению антимикробной терапии и его реализации на практике детально изложена в Российских клинических рекомендациях «Программа СКАТ (стратегия контроля антимикробной терапии) при оказании стационарной медицинской помощи» [10]. При назначении стартовой эмпирической АМТ обязательной является стратификация пациентов в соответствии с риском наличия резистентности возбудителей к различным группам антибактериальных препаратов системного действия.

При эмпирической АМТ всегда сохраняется вероятность ее избыточности или неэффективности, поэтому период ее проведения должен быть максимально коротким, а при правильной организации работы и использовании современных методов лабораторных исследований не превышать 48–72 часов. После получения результатов исследований необходимо оценить возможность и целесообразность коррекции терапии (продолжить без изменения, провести деэскалацию, дополнить и пр.), но в любом случае с этого момента терапия должна стать этиотропной. Такую терапию можно будет считать оптимальной [2, 4].

При проведении целенаправленной терапии учитывают следующие аспекты.

² Здесь и далее под тяжелой инфекцией понимается тяжелое течение пневмонии, сепсис, септический шок.

- Активность спектра действия препарата в отношении установленного возбудителя или возбудителей. Используемый препарат должен обладать активностью в отношении возбудителя при максимально возможном узком спектре действия. Если установлено несколько возбудителей, то следует назначать либо монотерапию препаратом, спектру активности которого они соответствуют, либо адекватную комбинацию препаратов.

- Способность проникать и создавать терапевтические концентрации в очаге инфекции при назначении в дозах, соответствующих официальной инструкции к препарату. Применение его в дозах ниже терапевтических недопустимо.

- При повышении минимальной подавляющей концентрации (МПК) у проблемных микроорганизмов для получения клинического эффекта антибактериального препарата необходимо увеличить его концентрацию в крови и очаге (для концентрационно-зависимых препаратов) или увеличить кратность и/или продолжительность его введения (для антибиотиков с времязависимой фармакокинетикой). В этом случае назначение антибактериального препарата в дозах, превышающих рекомендуемые в официальной инструкции, может осуществляться по решению врачебной комиссии (ВК), которое фиксируется в медицинской документации пациента.

- В ряде случаев у пациентов с жизнеугрожающими тяжелыми инфекциями (септический шок, вентилятор-ассоциированная пневмония) показано назначение комбинации препаратов, обладающих синергидным эффектом [22, 33].-

- При проведении эмпирической и целенаправленной терапии необходимо учитывать вероятность возможных нежелательных реакций, связанных с особенностями пациента (возраст, масса тела, аллергологический и фармакологический анамнез, функция почек и печени, беременность, кормление грудью, прием других лекарственных средств и т. д.).

3.4. Путь введения препарата

Основными путями введения являются внутривенный, внутримышечный, пероральный, ингаляционный. Альтернативные пути введения (интраартериальный, эндолимфатический, внутрибрюшной) не изучены с точки зрения безопасности, не имеют доказанных преимуществ и не разрешены к применению. Выбор пути введения определяется тяжестью состояния пациента, а также параметрами фармакокинетики и фармакодинамики препарата. У больных в удовлетворительном и среднетяжелом состоянии предпочтителен пероральный прием препарата. При тяжелом течении заболевания пациенты должны получать препараты внутривенно.

3.5. Оценка эффективности антимикробной терапии

Клинический эффект от проводимой антимикробной терапии необходимо оценивать ежедневно.

На основании динамики клинических и лабораторных показателей системной воспалительной реакции (СВР), маркеров бактериального воспаления, выраженности органных нарушений (шкала SOFA), решается вопрос о продолжении, усилении или окончании проводимой терапии.

Отсутствие эффекта не должно автоматически вести к смене АМТ. В первую очередь следует исключить наличие недренированных или несанированных очагов инфекции (абсцесс, несостоятельность анастомоза, раневая инфекция и т. д.), провести поиск новых очагов, оценить вероятность неинфекционного генеза сохраняющихся симптомов, рассмотреть вопрос о наличии небактериальной инфекции (системный микоз, вирусная инфекция). Коррекцию эмпирического режима антибактериальной терапии следует проводить через 48–72 часа после начала лечения при отсутствии клинического улучшения и/или выделения резистентного к проводимой терапии возбудителя. Исключение составляют случаи стремительного ухудшения состояния пациента или получение результатов микробиологического исследования, требующих коррекции антимикробной терапии. У пациентов в тяжелом состоянии, находящихся в ОРИТ, наряду с оценкой динамики состояния по балльным шкалам (SOFA) в качестве информативных показателей адекватности АМТ могут быть использованы динамика количественного значения прокальцитонина и С-реактивного белка (с учетом низкой специфичности последнего).

3.6. Длительность антимикробной терапии

В большинстве случаев длительность эффективной АМТ составляет 5–7 суток, этого времени обычно достаточно для уменьшения микробной нагрузки ниже критического уровня. Исключение составляют инфекции, требующие более длительной терапии (такие, как инфекционный эндокардит, туберкулез, гнойный менингит, инфекции костей и суставов, бактериемия, вызванная *S. aureus*, кандидемия и инвазивный кандидоз), а также инфекции у пациентов с иммунологическим дефицитом, включая нейтропению.

Условиями отмены АМТ являются клинические признаки эффективности терапии, адекватная хирургическая санация очага инфекции (если необходимо), уменьшение проявлений СВР, снижение уровня ПКТ до 80% от исходного или нормализация его значения [34]. При решении вопроса об отмене АМТ следует ориентироваться, прежде всего, на отсутствие клинических проявлений инфекционного процесса, остальные признаки являются косвенными. Необоснованно длительное применение антибиотиков приводит к появлению и распространению резистентных микроорганизмов, развитию у больных новых нозокомиальных «суперинфекций», аллергических и/или токсических реакций. В конечном итоге это ухудшает состояние пациента и снижает эффективность лечения.

4. Алгоритм назначения эмпирической антимикробной терапии с учетом стратификации пациентов по риску антибиотикорезистентности

Наибольшее число назначений антибактериальных препаратов происходит эмпирически без или до определения чувствительности микроорганизма, вызвавшего инфекцию. Адекватная эмпирическая антимикробная терапия (ЭАМТ) предполагает эффективное действие в отношении всех этиологически значимых возбудителей инфекции данной локализации в достаточной дозе с учетом риска инфицирования полирезистентными возбудителями.

В современных условиях выбор ЭАМТ должен быть основан на знании ряда факторов, определяющих особенности этиологической структуры возбудителей инфекции. К ним относятся:

- условия возникновения инфекции: внебольничная или инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи (ИСМП);
- локализация инфекции (определение ключевых возбудителей инфекции, выбор препарата с учетом фармакокинетических особенностей);
- факторы риска наличия полирезистентных микроорганизмов, основным из которых является неблагоприятная локальная эпидемиология антибиотикорезистентности.

Глобальный рост резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам приводит к высокой вероятности возникновения внебольничных инфекций, вызванных резистентной флорой, что делает определяющим выявление факторов риска наличия полирезистентных микроорганизмов у пациента. Наиболее важными возбудителями инфекции, с точки зрения их распространенности и потенциала формирования антибиотикорезистентности, являются энтеробактерии, продуцирующие карбапенемазы; энтеробактерии, продуцирующие БЛРС; неферментирующие грамотрицательные бактерии (НФГОБ) – *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia* complex, обладающие множественной устойчивостью к антибактериальным препаратам, а также метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA) и ванкомицинорезистентные штаммы *Enterococcus spp.*

4.1. Факторы риска инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов

4.1.1. Факторы риска инфекции, вызванных энтеробактериями, продуцентами БЛРС [10, 14, 36, 69, 78]:

- госпитализация в течение предшествующих 3 месяцев или текущая госпитализация;
- прием антибактериальных препаратов (цефалоспорины III–IV поколения, фторхинолоны) по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев;
- пребывание в учреждениях длительного ухода (дом престарелых, дом ребенка, хоспис);
- гемодиализ;

– коморбидность: сахарный диабет, цирроз печени, хроническая болезнь почек (ХБП);

4.1.2. Факторы риска инфекций, вызванных MRSA [10, 47, 50]:

- высокая распространенность MRSA в отделении, где находится пациент;
- предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация с выполнением хирургических вмешательств и инвазивных процедур (особенно с имплантацией искусственных материалов и/или устройств);
- прием антибактериальных препаратов широкого спектра (фторхинолоны, в меньшей степени цефалоспорины III–IV поколения) по любому поводу в течение предшествующих 3 месяцев;
- наличие внутрисосудистого катетера;
- назальное носительство MRSA;
- в/в наркомания;
- наличие трофических язв или пролежней.

4.1.3. Факторы риска инфекций, вызванных полирезистентной *P. aeruginosa* и *A. baumannii* [10, 18, 31, 54, 56]:

- длительное нахождение в ОРИТ;
- предшествующая терапия цефалоспоридами, фторхинолонами и карбапенемами;
- ИВЛ > 4 суток;
- стернотомия;
- наличие бронхоэктазов, муковисцидоза;
- наличие уретрального катетера.

4.1.4. Факторы риска инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями [10, 11, 49, 55, 61, 82]:

- предшествующая терапия карбапенемами;
- высокая распространенность карбапенеморезистентных энтеробактерий в отделении, где находится пациент;
- колонизация кишечника пациента карбапенеморезистентными энтеробактериями (у иммунокомпрометированных пациентов (после ПХТ/ТГСК, пациентов с нейтропенией) колонизация Gr(–) бактериями с множественной лекарственной устойчивостью является предиктором развития инфекций кровотока, поэтому имеет смысл рассматривать назначение эмпирической антимикробной терапии с учетом колонизации кишечника).

4.2. Стратификация пациентов по риску инфекции, вызванной резистентными микроорганизмами

Всех пациентов с инфекцией целесообразно стратифицировать с учетом факторов риска наличия антибиотикорезистентных микроорганизмов в соответствии с подходами, описанными в клинических рекомендациях по СКАТ [10, 36, 83]. В рекомендациях СКАТ приведен перечень антибактериальных препаратов для эмпирического назначения в зависимости от стратификации пациентов по риску наличия антибиотикорезистентных микроорганизмов и инвазивного кандидоза.

Данные рекомендации носят общий характер и могут служить основой для разработки алгоритмов АМТ в медицинских организациях. Учитывая тот факт, что факторы риска могут варьировать по своей значимости и срокам реализации в зависимости от конкретного лечебного учреждения, особенностей пациента и его анамнеза, а уровень устойчивости нозокомиальных возбудителей к антибиотикам может сильно отличаться в разных лечебных учреждениях, целесообразно создание локальных программ СКАТ и протоколов эмпирической АМТ, основанных на данных об антибиотикорезистентности в конкретном стационаре. Формирование таких протоколов поможет повысить эффективность проводимой эмпирической АМТ, снизить количество осложнений, добиться уменьшения доли антибиотикорезистентных микроорганизмов, сократить использование антибактериальных препаратов и расходы медицинской организации.

5. Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами

Целенаправленная АМТ должна начинаться с момента микробиологической идентификации возбудителя инфекции и должна быть основана на знании чувствительности микроорганизма к антибактериальным препаратам и механизмов антибиотикорезистентности с учетом локализации инфекционного очага. При выборе схемы АМТ необходимо опираться на показания, способ применения и дозы, указанные в официальной инструкции к препарату. Возможные схемы АМТ инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, с указанием режимов дозирования препаратов указаны в табл. 2.

6. Рекомендации по дозированию препаратов пациентам в критическом состоянии

Основные режимы дозирования указаны в инструкции по медицинскому применению препарата. В инструкции рекомендованные дозы антибактериального препарата рассчитываются на основании фармакокинетики и фармакодинамики для чувствительных к нему микроорганизмов. Со временем происходит закономерный процесс снижения чувствительности микроорганизмов к препарату (что отражается в увеличении МПК) и появления устойчивых штаммов. Однако в инструкции рекомендованный режим дозирования не претерпевает коррекции. Экспериментальные и клинические исследования показали, что период времени, когда свободная концентрация антибактериального препарата остается выше МПК (fT), является основным параметром оптимального киллинга бактерий, обеспечивающего клинический эффект. Концентрация антибактериального препарата ниже МПК

позволяет многим микробам возобновить рост в короткий период после окончания постантибиотического эффекта.

Кроме повышения МПК микроорганизмов отсутствие ожидаемого клинического эффекта может быть связано со снижением концентрации антибактериального препарата в плазме крови больного, обусловленного увеличением объема распределения антибиотика и повышенным клиренсом, который наблюдается у 50–60% пациентов в первые сутки пребывания в ОРИТ. Критично увеличение $CrCl \geq 130$ мл/мин. Дозы антибактериальных препаратов у пациентов с увеличенным почечным клиренсом представлены в табл. 3 [20, 21, 28, 67].

С целью компенсации увеличенного объема распределения, для гидрофильных препаратов (бета-лактамы, аминогликозиды, полимиксины, гликопептиды) необходимо использование нагрузочной дозы. Поэтому при повышении МПК возбудителя к препарату для поддержания эффекта на прежнем уровне для антибиотиков с концентрационно-зависимым антимикробным действием (в частности, аминогликозидов, фторхинолонов) необходимо увеличить их концентрацию в крови, а для антибиотиков с время-зависимым действием (бета-лактамы антибиотиков) – кратность и/или продолжительность введения каждой дозы.

Это объясняет сложившуюся практику назначения некоторых препаратов в дозах, превышающих рекомендуемые в медицинской инструкции, а также соответствующее изменение режима дозирования у пациентов в критическом состоянии при развитии тяжелых форм инфекции.

Для лечения тяжелых MRSA-инфекций возможно (и целесообразно) увеличение суточной дозы ванкомицина до 25–30 мг/кг в первые сутки, затем 15–20 мг/кг с интервалом 8–12 часов (при выделении штаммов MRSA со сниженной чувствительностью к ванкомицину МПК > 1 мг/л, ванкомицин является субоптимальной опцией для терапии). Следует помнить, что максимально разрешенная по инструкции суточная доза даптомицина составляет 6 мг/кг, хотя в отдельных публикациях имеются данные о применении препарата при ангиогенных инфекциях в более высоких дозах: 10–12 мг/кг/сутки [37]. Также в научной литературе можно встретить рекомендации о применении тигециклина в более высокой (по сравнению с разрешенной в инструкции) суточной дозе – 200 мг при лечении инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями и ацинетобактером.

Более адекватный эффект аминогликозидов прогнозируется при применении гентамицина в дозе 7 мг/кг в сутки и амикацина – 20 мг/кг в сутки. Аминогликозиды характеризуются концентрационно-зависимым киллингом, поэтому целесообразно суточную дозу аминогликозида вводить внутривенно однократно в виде 30-минутной инфузии. Антимикробное действие бета-лактамов антибиотиков является концентрационно-независимым и

Таблица 2. Схемы антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями
Table 2. Antimicrobial therapy regimens for infections caused by polyresistant pathogens

Инфекции, вызванные грам (+) микроорганизмами			
Инфекции, вызванные MRSA и MR-CNS			
Препарат	Рекомендуемые дозы	Список ЖНВЛП	Условия применения и примечания
Ванкомицин	15–20 мг/кг массы тела в/в в течение одного часа 2–3 р/сутки (разовая доза не должна превышать 2000 мг)	Да	При МПК ванкомицина ≤ 1 мг/л – у пациентов без сепсиса при инфекциях кроме пневмонии – стандартный режим дозирования; у пациентов с сепсисом или пневмонией – увеличение дозы по решению ВК: нагрузочная доза 25–30 мг/кг, затем 15–20 мг/кг с интервалом 8–12 часов [42]. При МПК ванкомицина > 1 мг/л применение ванкомицина не рекомендовано. Оптимальным способом выбора режима дозирования ванкомицина является его коррекция на основании терапевтического лекарственного мониторинга. Не является препаратом выбора при инфекциях, вызванных MSSA и MS-CNS
Тейкопланин	400 мг каждые 12 часов для первых 3 доз, затем 400 мг в/в 1 р/сутки	Нет	Профиль безопасности более благоприятный, чем у ванкомицина. Возможно не только в/в, но и в/м введение. Не является препаратом выбора при инфекциях, вызванных MSSA и MS-CNS
Линезолид	600 мг 2 р/сутки в/в	Да	Применение при бактериемии, инфекционном эндокардите не оптимально. Не является препаратом выбора при инфекциях, вызванных MSSA и MS-CNS
Цефтаролин	600 мг 2 р/сутки в/в в течение 1 часа	Да	В случае тяжелого течения инфекции* рекомендовано повышение режима дозирования до 600 мг 3 р/сутки по решению ВК. При бактериальном эндокардите, ассоциированном с имплантацией внутрисердечных устройств, возможна комбинация с даптомицином по решению ВК
Цефтобипрол	500 мг 3 р/сутки в/в в течение 120 мин	Нет	Перечень официально одобренных в РФ показаний к применению ограничивается внебольничной пневмонией и нозокомиальной пневмонией у пациентов без ИВЛ
Даптомицин	6 мг/кг 1 р/сутки в/в струйно в течение 2 мин или в/в инфузия в течение 30 мин	Да	При бактериемии и бактериальном эндокардите по решению ВК увеличение дозы до 8–12 мг/кг/сутки [22, 37]. При инфекционном эндокардите возможна комбинация с цефтаролином или цефтобиролом или фосфомицином по решению ВК
Телаванцин	10 мг/кг 1 р/сутки в/в в течение 1 часа	Да	Не рекомендуется при клиренсе креатинина < 50 мл/мин. Не является препаратом выбора при инфекциях, вызванных MSSA и MS-CNS
Телаванцин	10 мг/кг 1 р/сутки в/в в течение 1 часа	Да	Не рекомендуется при клиренсе креатинина < 50 мл/мин. Не является препаратом выбора при инфекциях, вызванных MSSA и MS-CNS
Тедизолид	200 мг 1 р/сутки в/в в течение 1 часа	Да	Только при инфекциях кожи и мягких тканей. Не рекомендован при инфекциях, вызванных MSSA и MS-CNS
Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение одного часа, затем по 50 мг 2 р/сутки в/в в течение 1 часа	Да	Возможно применение в виде монотерапии при смешанных инфекциях, вызванных MRSA и грамотрицательными микроорганизмами, чувствительными к тигециклину (за исключением пневмонии, бактериемии и инфекции мочевыводящих путей)
Инфекции, вызванные ванкомицинорезистентными энтерококками (VRE)			
Линезолид	600 мг 2 р/сутки в/в	Да	Применение при бактериемии, инфекционном эндокардите неоптимально
Тедизолид	200 мг 1 р/сутки в/в инфузия в течение 1 часа	Да	Только при инфекциях кожи и мягких тканей
Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100 мг в/в в течение одного часа, затем по 50 мг 2 р/сутки в/в в течение 1 часа	Да	Возможно применение в виде монотерапии при смешанных инфекциях, вызванных VRE и грамотрицательными микроорганизмами, чувствительными к тигециклину (за исключением пневмонии, бактериемии, инфекции мочевыводящих путей)
Даптомицин	10–12 мг/кг 1 р/сутки в/в струйно в течение двух минут или в/в инфузия в течение 30 мин	Да	Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК. При инфекционном эндокардите желательно в комбинации с цефтаролином или цефтобипролом или ампициллином (только для E. faecium) или эртапенемом или фосфомицином по решению ВК
Инфекции, вызванные пенициллинорезистентными пневмококками (ПРП)			
Цефтаролин	600 мг 2 р/сутки в/в в течение 1 часа	Да	Предпочтительная терапевтическая опция
Цефтобипрол	500 мг 3 р/сутки в/в в течение 120 мин	Нет	Перечень официально одобренных в РФ показаний к применению ограничивается внебольничной пневмонией и нозокомиальной пневмонией у пациентов без ИВЛ. Предпочтительная терапевтическая опция
Линезолид	600 мг 2 р/сутки в/в	Да	–
Моксифлоксацин	400 мг 1 р/сутки в/в или внутрь	Да	–
Ванкомицин	15–20 мг/кг массы тела в/в в течение одного часа 2–3 р/сутки (разовая доза не должна превышать 2000 мг)	Да	–
Тейкопланин	400 мг 2 р/сутки в/в в первые сутки (при тяжелых инфекциях – первые 3 дозы), затем 400 мг 1 р/сутки в/в или в/м	Нет	Профиль безопасности более благоприятный, чем у ванкомицина. Возможно не только в/в, но и в/м введение

Продолжение табл. 2
Continuation of Table 2

Инфекции, вызванные грам (-) микроорганизмами			
Инфекции, вызванные полирезистентными штаммами <i>Enterobacterales</i>			
<i>Enterobacterales</i> , продуцирующие β-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРС)			
Препарат	Рекомендуемые дозы	Список ЖНВЛП	Условия применения и примечания
Эртапенем	1 г 1 р/сутки в/в	Да	Предпочтительно применение в режиме монотерапии. Более высокий риск устойчивости по сравнению с другими карбапенемами. При тяжелых инфекциях* предпочтительно использование других карбапенемов. Потенциальное преимущество более высокого режима дозирования: 1 г 2 р/сутки в/в, при этом превышение максимальной суточной дозы должно быть оформлено решением ВК
Меропенем	1–2 г 3 р/сутки	Да	Предпочтительно применение в режиме монотерапии. При тяжелых инфекциях* – 2 г в/в инфузия в течение 3 часов 3 р/сутки (в первые сутки лечения непосредственно перед первой инфузией препарата дополнительно вводится нагрузочная доза 2 г в/в в течение 30 мин.; превышение максимальной суточной дозы должно быть оформлено решением ВК)
Дорипенем	1 г 3 р/сутки в/в	Нет	Предпочтительно применение в режиме монотерапии. При тяжелых инфекциях* 1 г в/в инфузия в течение 4 часов 3 р/сутки (в первые сутки лечения непосредственно перед первой инфузией препарата дополнительно вводится нагрузочная доза 1 г в/в в течение 30 мин.; превышение максимальной суточной дозы должно быть оформлено решением ВК)
Имипенем	0,5–1 г 4 р/сутки в/в	Да	Предпочтительно применение в режиме монотерапии. При тяжелых инфекциях* предпочтительный режим дозирования 1 г в/в инфузия в течение 3 часов 4 р/сутки в/в; (в первые сутки лечения непосредственно перед первой инфузией препарата дополнительно вводится нагрузочная доза 1 г в/в в течение 30 мин.; превышение максимальной суточной дозы должно быть оформлено решением ВК)
Биапенем	0,6 г 2 р/сутки в/в	Да	Предпочтительно применение в режиме монотерапии. При тяжелых инфекциях* предпочтительный режим дозирования 0,6 г в/в инфузия в течение 3 часов 2–3 р/сутки в/в (в первые сутки лечения непосредственно перед первой инфузией препарата дополнительно вводится нагрузочная доза 0,6 г в/в в течение 30 мин). Превышение максимальной суточной дозы должно быть оформлено решением ВК
Пиперациллин/тазобактам	4,0 + 0,5 г 4 р/сутки в/в или по 6,0 + 0,75 г 3 р/сутки в/в	Нет	Предпочтительно применение только при инфекции, вызванной <i>E. coli</i> . Большинство нозокомиальных штаммов <i>K. pneumoniae</i> устойчиво. При тяжелых инфекциях* использовать только в случае известной чувствительности возбудителя в виде продленных 3–4-часовых инфузий; в первые сутки лечения непосредственно перед первой инфузией препарата дополнительно вводится нагрузочная доза 4,0+0,5 г или 6,0+0,75 г в/в в течение 30 мин. Превышение максимальной суточной дозы в первые сутки должно быть оформлено решением ВК. При бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с фосфомицином, амикацином или гентамицином
Цефепим/сульбактам	2 г (по цефепиму) 2 р/сутки в/в	Да	Большинство нозокомиальных штаммов <i>K. pneumoniae</i> устойчиво. При тяжелых инфекциях* использовать только в случае известной чувствительности возбудителя к Цефепиму/сульбактаму, пиперациллину/тазобактаму и/или цефтолозану/тазобактаму; при этом предпочтительный режим дозирования – 2 г (по цефепиму) 3 р/сутки в виде 4-часовых инфузий (превышение максимальной суточной дозы сульбактама должно быть оформлено решением ВК); в первые сутки лечения непосредственно перед первой инфузией препарата дополнительно вводится нагрузочная доза 2 г (по цефепиму) в/в в течение 30 мин. Превышение максимальной суточной дозы должно быть оформлено решением ВК. При бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с фосфомицином, амикацином или гентамицином
Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100–200 мг в/в в течение 1 часа, затем по 50–100 мг 2 р/сутки в/в в течение 1 часа	Да	Препарат для альтернативного выбора при невозможности использования β-лактамных антибиотиков. Не рекомендуется использовать при пневмонии, бактериемии, инфекциях мочевыводящих путей. При инфекциях, вызванных не <i>E. coli</i> , предпочтительный режим дозирования – нагрузочная доза 200 мг, затем по 100 мг 2 р/сутки. Превышение максимальной суточной дозы должно быть оформлено решением ВК. Возможно комбинированное применение с фосфомицином, амикацином, гентамицином, колистином или полимиксином В
Амикацин	15–30 мг/кг 1 р/сутки в/в. У пациентов с индексом массы тела >30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (ABW) ⁴	Да	Применять только в комбинации с β-лактамными антибиотиками при бактериемии, сепсисе, септическом шоке. Применение в монотерапии возможно при инфекциях мочевыводящих путей при известной чувствительности к препарату [70]
Гентамицин	5–7 мг/кг 1 р/сутки в/в. У пациентов с ИМТ > 30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (ABW) ⁴	Да	Применять только в комбинации с β-лактамными антибиотиками при бактериемии, сепсисе, септическом шоке. Применение в монотерапии возможно при инфекциях мочевыводящих путей при известной чувствительности к препарату. Учитывая возможное превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК

Продолжение табл. 2
Continuation of Table 2

Препарат	Рекомендуемые дозы	Список ЖНВЛП	Условия применения и примечания
Фосфомицин	4 г в/в инфузия в течение 1 часа 4 р/сутки	Да	Применять только в комбинации с β-лактамами антибиотиками при бактериемии, сепсисе, септическом шоке. Возможно применение высоких доз по решению ВК: 6 г в/в инфузия в течение 1 часа 4 р/сутки под контролем уровня Na ⁺ крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью, ОПП и ХБП) [44]
<i>Карбапенеморезистентные штаммы 1 Enterobacterales (Klebsiella spp., Escherichia coli, Enterobacter spp. и др.)</i>			
Цефтазидим/ авибактам	2,0+0,5 г 3 р/сутки в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин	Да	При инфекциях, вызванных <i>Enterobacterales</i> , продуцирующими сериновые карбапенемазы (КРС и/или ОХА-48). При продукции сериновых карбапенемаз КРС и клинической неэффективности монотерапии цефтазидимом/авибактамом возможна комбинация с меропенемом 1–2 г 3 р/сутки. В случае продукции металло-карбапенемаз типа NDM – только комбинированная терапия цефтазидимом/авибактамом+азтреонамом [58]. При этом азтреонамом вводится синхронно с цефтазидимом/авибактамом в дозе 2 г 3 р/сутки. При септическом шоке рассмотреть возможность ввести в первые сутки нагрузочную дозу 2,0+0,5 г (короткая инфузия 30 мин). При бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно дополнительное назначение фосфомицина, амикацина или гентамицина (при сохраненной чувствительности). Учитывая изменение режима дозирования, рекомендованного в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
Тигециклин	Первая нагрузочная доза 100–200 мг в/в в течение одного часа, затем по 50–100 мг 2 р/сутки в/в в течение 1 часа	Да	В случае тяжелого течения инфекции*, при пневмонии, бактериемии, инфекциях мочевыводящих путей, а также при инфекциях, вызванных энтеробактериями кроме <i>E. coli</i> , предпочтительно применение высоких доз по решению ВК: первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг 2 р/сутки [30]. Возможно комбинированное применение с фосфомицином, амикацином, гентамицином, колистином или полимиксином В (при сохраненной чувствительности)
Карбапенемы (меропенем, имипенем, дорипиенем, биапенем)			Применение карбапенемов не рекомендовано в случае подтвержденной продукции карбапенемаз либо резистентности ко всем карбапенемам. Устойчивость к отдельным карбапенемам (наиболее часто – к эртапенему) может быть связана не с продукцией карбапенемаз, а с сочетанием других механизмов устойчивости. При доказанном отсутствии продукции карбапенемаз возможно назначение любого из карбапенемов в максимальных дозах, к которому сохранена <i>in vitro</i> чувствительность. При бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с фосфомицином, амикацином, гентамицином, колистином или полимиксином В (при сохраненной чувствительности). Режим дозирования – см. дозы для <i>Enterobacterales</i> , продуцирующих БЛРС
Полимиксин В	Нагрузочная доза 2 – 2,5 мг/кг, инфузия в течение одного часа. Поддерживающая доза 2,5 мг/кг/сутки в/в, доза делится на два введения, инфузия в течение 1 часа	Да	Учитывая изменение режима дозирования, рекомендованного в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК. Применять только при невозможности применения цефтазидима/авибактама (±азтреонама) или при устойчивости к цефтазидиму/авибактаму (±азтреонама). Целесообразно применять только в комбинации с тигециклином или фосфомицином. Не назначать одновременно с аминогликозидами и другими нефротоксичными препаратами ввиду увеличения риска нефротоксичности. Более предпочтительная фармакокинетика по сравнению с колистином (кроме инфекций мочевыводящих путей)
Колистиметат натрия	Нагрузочная доза 9 млн ЕД, затем суточная доза 9 млн ЕД/сутки в/в в 2–3 введения	Нет	Применять только при невозможности применения цефтазидима/авибактама (±азтреонама) или при устойчивости к цефтазидиму/авибактаму (±азтреонама). Целесообразно применять только в комбинации с тигециклином или фосфомицином. Не назначать одновременно с аминогликозидами и другими нефротоксичными препаратами ввиду увеличения риска нефротоксичности. Предпочтительнее полимиксина В только при инфекциях мочевыводящих путей, в остальных случаях препарат выбора из группы полимиксинов – полимиксин В
Амикацин	15–20 мг/кг 1 р/сутки в/в в течение 30 мин. У пациентов с ИМТ > 30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (АВW) ⁴	Да	Учитывая изменение режима дозирования, рекомендованного в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК [70]. Применять только в комбинации: при бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с цефтазидимом/авибактамом (±азтреонамом); при невозможности применения цефтазидима/авибактама (±азтреонама) или при устойчивости к азтреонаму/авибактаму – с тигециклином или фосфомицином. Применение в монотерапии возможно при инфекциях мочевыводящих путей при известной чувствительности к препарату [70]
Гентамицин	5–7 мг/кг 1 р/сутки в/в. У пациентов с ИМТ > 30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (АВW) ⁴	Да	Учитывая изменение режима дозирования, рекомендованного в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК. Применять только в комбинации: при бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с цефтазидимом/авибактамом (±азтреонамом); при невозможности применения цефтазидима/авибактама (±азтреонама) или при устойчивости к азтреонаму/авибактаму – с тигециклином или фосфомицином. Применение в монотерапии возможно при инфекциях мочевыводящих путей при известной чувствительности к препарату [70]

Продолжение табл. 2
Continuation of Table 2

Препарат	Рекомендуемые дозы	Список ЖНВЛП	Условия применения и примечания
Фосфомицин	4 г в/в инфузия в течение 1 часа 4 р/сутки	Да	Применять только в комбинации: при бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с цефтазидимом/авибактамом (\pm азреонам); при невозможности применения цефтазидима/авибактама (\pm азреонам) или при устойчивости к азтреонаму/авибактаму – с тигециклином, амикацином или гентамицином. В случае тяжелого течения инфекции* возможно применение высоких доз по решению ВК: 6 г в/в инфузия в течение одного часа 4 р/сутки под контролем уровня Na^+ крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью, ОПП и ХБП) [44]
<i>Карбапенеморезистентные (CPR) штаммы P. aeruginosa [58]</i>			
Цефтолозан/тазобактам	1,0+0,5 г в/в в течение 120 мин 3 р/сутки (при лечении нозокомиальной пневмонии 2,0+1,0 каждые 8 часов в/в в течение 120 мин)	Да	При инфекции, вызванной CPR P. aeruginosa при отсутствии продукции карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами. При бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с фосфомицином, амикацином или гентамицином
Цефтазидим/авибактам	2,0+0,5 г в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин каждые 8 часов	Да	При инфекции, вызванной CPR P. aeruginosa при отсутствии продукции металло-карбапенемаз, подтвержденной культуральными или ПЦР методами. При бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с фосфомицином, амикацином или гентамицином. При септическом шоке рассмотреть возможность в первые сутки ввести нагрузочную дозу 2,0+0,5 г (короткая инфузия 30 мин). Учитывая изменение режима дозирования, рекомендованного в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
Азтреонам	2 г 4 р/сутки в/в	Нет	При инфекциях, вызванных P. aeruginosa, продуцирующей карбапенемазы группы MBL, в случае сохраненной in vitro чувствительности к азтреонаму. При эмпирической терапии использовать в комбинации с полимиксином В или колистином. При сохраненной чувствительности к аминогликозидам (амикацин, гентамицин), возможно комбинированное применение
Полимиксин В	Нагрузочная доза 2 – 2,5 мг/кг, инфузия в течение 1 часа. Поддерживающая доза 2,5 мг/кг/сутки в/в, доза делится на два введения, инфузия в течение 1 часа	Да	Учитывая изменение режима дозирования, рекомендованного в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК. Целесообразно применять в комбинации с азтреонамом или фосфомицином. Не назначать одновременно с аминогликозидами и другими нефротоксичными препаратами ввиду увеличения риска нефротоксичности. Более предпочтительная фармакокинетика по сравнению с колистином (кроме инфекций мочевыводящих путей)
Колистиметат натрия	Нагрузочная доза 9 млн ЕД, затем суточная доза 9 млн ЕД/сутки в/в за 2–3 введения	Нет	Целесообразно применять в комбинации с азтреонамом или фосфомицином. Не назначать одновременно с аминогликозидами и другими нефротоксичными препаратами ввиду увеличения риска нефротоксичности. Предпочтительнее полимиксина В только при инфекциях мочевыводящих путей, в остальных случаях препарат выбора из группы полимиксинов – полимиксин В
Фосфомицин	4 г 4 р/сутки в/в инфузия в течение 1 часа	Да	Применять только в комбинации: при бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с цефтолозаном/тазобактамом, цефтазидимом/авибактамом, азреонамом; при устойчивости к цефтолозану/тазобактаму, цефтазидиму/авибактаму, азтреонаму – с амикацином или гентамицином. При сепсисе, септическом шоке возможно применение высоких доз по решению ВК: 6 г в/в инфузия в течение 1 часа 4 р/сутки под контролем уровня Na^+ крови (с осторожностью у пациентов с сердечной недостаточностью, ОПП и ХБП)
Амикацин	15–20 мг/кг 1 р/сутки в/в в течение 30 мин [55]. У пациентов с ИМТ > 30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (ABW) ⁴	Да	Применять только в комбинации: при бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с цефтолозаном/тазобактамом, цефтазидимом/авибактамом, азреонамом; при устойчивости к цефтолозану/тазобактаму, цефтазидиму/авибактаму, азтреонаму – с фосфомицином. Применение в монотерапии возможно при инфекциях мочевыводящих путей при известной чувствительности к препарату [70]
Гентамицин	5–7 мг/кг 1 р/сутки в/в. У пациентов с ИМТ >30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (ABW) ⁴	Да	Учитывая изменение режима дозирования, рекомендованного в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК. Применять только в комбинации: при бактериемии, сепсисе, септическом шоке возможно комбинированное применение с цефтолозаном/тазобактамом, цефтазидимом/авибактамом, азтреонамом; при устойчивости к цефтолозану/тазобактаму, цефтазидиму/авибактаму, азтреонаму – с фосфомицином. Применение в монотерапии возможно при инфекциях мочевыводящих путей при известной чувствительности к препарату [70]
<i>Карбапенеморезистентные штаммы штаммы 1 Acinetobacter spp.</i>			
Полимиксин В	Нагрузочная доза 2–2,5 мг/кг, инфузия в течение 1 часа. Поддерживающая доза 2,5 мг/кг/сутки в/в, доза делится на два введения, инфузия в течение 1 часа	Да	Учитывая изменение режима дозирования, рекомендованного в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК. Целесообразно применять в комбинации с сульбактамом (сульбактам-содержащими препаратами) или с тигециклином, либо, при сохраненной чувствительности, с ко-тримоксазолом. Не назначать одновременно с аминогликозидами, коллистиметатом натрия и другими нефротоксичными препаратами ввиду увеличения риска нефротоксичности. Более предпочтительная фармакокинетика по сравнению с колистином (кроме инфекций мочевыводящих путей)

Окончание табл. 2
End of Table 2

Препарат	Рекомендуемые дозы	Список ЖНВЛП	Условия применения и примечания
Колистиметат натрия	Нагрузочная доза 9 млн ЕД, инфузия 1 час. Затем суточная доза 9 млн ЕД/сутки в/в в 2–3 введения, инфузия в течение 1 часа	Нет	Целесообразно применять в комбинации с сульбактамом (сульбактам-содержащими препаратами) или с тигециклином, либо, при сохраненной чувствительности, с ко-тримоксазолом. Не назначать одновременно с аминогликозидами, полимиксином В и другими нефротоксичными препаратами ввиду увеличения риска нефротоксичности. Предпочтительнее полимиксина В только при инфекциях мочевыводящих путей, в остальных случаях препарат выбора из группы полимиксинов – полимиксин В
Сульбактам	8 г/сутки в 3–4 введения (продленные 3-часовые инфузии)	Нет	Применять только в комбинации с другими препаратами: наиболее предпочтительно – с полимиксином В или колистином; также возможно комбинированное применение с тигециклином или ко-тримоксазолом. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК. В качестве источника сульбактама (в том числе совместно с сульбактамом) могут быть применены сульбактам-содержащие препараты: ампициллин/сульбактам, цефепим/сульбактам, цефотаксим/сульбактам, цефоперазон/сульбактам
Тигециклин	Первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг 2 р/сутки	Да	Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК. Применять только в комбинации с другими препаратами: наиболее предпочтительно – с полимиксином В или колистином; также возможно комбинированное применение с сульбактамом или ко-тримоксазолом
Ко-тримоксазол	10–15 мг/кг/сутки (по триметоприму) в 2–3 введения	Да	Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК. Применять только в комбинации с другими препаратами: наиболее предпочтительно – с полимиксином В или колистином; также возможно комбинированное применение с сульбактамом или тигециклином
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> [https://www.idsociety.org/practice-guideline/amr-guidance/]			
Цефтазидим/авибактам	По 2,5 г в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин каждые 8 часов	Да	Только в комбинации с азтреонамом (2 г 3 р/сутки), синхронно вводимым с цефтазидимом/авибактамом
Ко-тримоксазол	10–15 мг/кг/сутки (по триметоприму) в 2–3 введения, в/в	Да	При нетяжелых инфекциях возможна монотерапия, при тяжелых инфекциях* – в комбинации с тигециклином или левофлоксацином. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
Тигециклин	Первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг 2 р/сутки	Да	При нетяжелых инфекциях возможна монотерапия, при тяжелых инфекциях – в комбинации с ко-тримоксазолом или левофлоксацином. Учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК
Левофлоксацин	500 мг 2 р/сутки в/в	Да	При нетяжелых инфекциях возможна монотерапия, при тяжелых инфекциях* – в комбинации с ко-тримоксазолом или тигециклином

Примечание: карбапенеморезистентные штаммы – штаммы, резистентные хотя бы к одному из перечисленных карбапенемов: имипенем, меропенем. Устойчивость к одному из карбапенемов, имипенему или меропенему, может быть связана не с продукцией карбапенемаз, а с сочетанием других механизмов устойчивости. При доказанном отсутствии продукции карбапенемаз возможно назначение любого из карбапенемов, к которому сохранена *in vitro* чувствительность. ВК – врачебная комиссия; ИМТ – индекс массы тела; ABW = IBW + 0,4 · (TBW – IBW), где ABW – скорректированная масса тела; TBW – измеренная масса тела, IBW – индекс массы тела; ОПП – острое повреждение почек; ХБП – хроническая болезнь почек; ЗПТ – заместительная почечная терапия. * – под тяжелыми формами инфекции понимаются пневмония тяжелого течения, сепсис, септический шок.

определяется временем сохранения терапевтических концентраций антибиотика (выше МПК) в течение интервала дозирования. Поэтому при необходимости увеличения суточной дозы β-лактама большее значение может иметь увеличение кратности введения препарата, чем величины разовой дозы. Оптимизация фармакодинамических показателей достигается также при продленной инфузии β-лактамов антибактериальных препаратов. Клинические данные по продленным инфузиям β-лактамов ограничены, однако фармакодинамические и клинические исследования документируют преимущество такого введения препаратов при лечении инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами [81]. При лечении тяжелых инфекций целесообразно β-лактамы антибиотиков вводить внутривенно в течение 2–3-часовой инфузии. Продленные инфузии разрешены в инструкции

по медицинскому применению дорипенема и оригинального меропенема, однако имеются клинические данные, свидетельствующие об эффективности такого введения и других оригинальных карбапенемов, цефтазидима, цефепима, пиперациллина/тазобактама и других препаратов. При проведении продленных инфузий следует принимать во внимание стабильность антибиотика в инфузионном растворе.

7. Антимикробная терапия инфекций в особых случаях

7.1. Антимикробная терапия у детей

Правила выбора этих препаратов у пациентов детского возраста в целом строятся на тех же позициях, что и у взрослых пациентов. В то же время при проведении антимикробной терапии у детей необходимо учитывать ряд принципиальных особенностей.

Таблица 3. Дозирование антимикробных препаратов у пациентов с увеличенным почечным клиренсом (данные доступны для ограниченного числа препаратов; учитывая превышение дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению ВК) [20, 21, 28, 67]

Table 3. Dosage of antimicrobial drugs in patients with increased renal clearance (data are available for a limited number of drugs; given the excess of the dosage recommended in the instructions for the drug, the appointment is made by decision of the MB) [20, 21, 28, 67]

Препарат	Доза при CLCR > 130 мл/мин
<i>Пенициллины</i>	
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г 5 раз в сутки, инфузия в течение 3 часов
<i>Цефалоспорины</i>	
Цефтазидим/авибактам	2,5 г каждые 6 часов, инфузия в течение 2 часов
Цефтолозан/тазобактам	3 г каждые 6 часов, инфузия в течение 2 часов
Цефтаролин	Для лечения пневмонии, вызванной MRSA. В первый день нагрузочная доза 600 мг, инфузия 30 мин, затем поддерживающая доза в виде непрерывной инфузии 1200 мг в течение 24 часов (50 мг/ч). Замена раствора цефтаролина в дозаторе каждые 6 часов (раствор цефтаролина стабилен при t 25 °C не более 6 часов)
<i>Карбапенемы</i>	
Меропенем	2 г каждые 6 часов, инфузия в течение 3 часов
Дорипенем	2 г каждые 8 часов, инфузия в течение 4 часов
<i>Аминогликозиды</i>	
Амикацин	35 мг/кг в/в, инфузия 30 мин
<i>Гликопептиды</i>	
Ванкомицин	Нагрузочная доза 25 мг/кг, инфузия в течение 2 часов. Поддерживающая доза 69 мг/кг/сутки (в 2 введения, инфузия в течение 2 часов)
<i>Оксазолидиноны</i>	
Линезолид	2400 мг/сутки, непрерывная инфузия (вводить в светозащитном чехле)

1. Многие антибактериальные препараты имеют возрастные ограничения по применению. Это может быть связано с высоким риском нежелательных реакций, специфичных для определенного возраста, и/или отсутствием клинических исследований у детей. В частности, тетрациклины и тигециклин противопоказаны к применению у детей до 8 лет в связи с нежелательным влиянием на костную ткань и зубную эмаль. Фторхинолоны в целом противопоказаны для применения до 18 лет из-за риска нежелательного влияния на хрящевую ткань (установлено для половозрелых особей некоторых видов животных). Однако в ряде стран отдельные фторхинолоны разрешены для использования у детей по определенным показаниям (в России разрешено применение цiproфлоксацина у пациентов детского возраста с муковисцидозом, а также для лечения и профилактики сибирской язвы). По мнению экспертов, фторхинолоны могут быть использованы при жизнеугрожающих инфекциях у детей в случае отсутствия более безопасной альтернативы. В этих же ситуациях может рассматриваться возможность применения других антибактериальных препаратов, противопоказанных или не рекомендованных для применения у детей.

2. У многих антибактериальных препаратов имеются существенные возрастные особенности фармакокинетики, обусловленные анатомо-физиологической незрелостью детского организма в первые месяцы жизни, в особенности у недоношенных новорожденных. Это может приводить к увеличению риска развития обычных или появлению специфических нежелательных реакций, что требует использования у детей в определенном возрасте

особой дозировки и/или особого режима применения антибактериальных препаратов. В частности, применение цефтриаксона и сульфаниламидов у новорожденных сопряжено с риском гипербилирубинемии и развития ядерной желтухи.

При использовании хлорамфеникола в первые месяцы жизни возрастает риск характерных нежелательных реакций (в частности, гепатотоксичности) в связи с повышением концентрации в крови из-за замедления метаболизма препарата в печени, что требует мониторинга его концентрации в крови.

3. Доза препаратов у детей рассчитывается на вес пациента. При назначении парентеральных антибактериальных препаратов предпочтение отдается внутривенному введению, так как внутримышечное введение болезненно и сопряжено у детей с повышенным риском постинъекционных осложнений.

Режимы дозирования антибактериальных препаратов у детей для лечения инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями, приведены в табл. 4.

Решение о назначении и дозировании не только антибактериальных, но и противогрибковых препаратов у детей при отсутствии указаний в инструкции о возможности применения препарата в педиатрии, а также не относящихся к перечню ЖНВЛП, необходимо оформлять врачебной комиссией.

7.2. Антимикробная терапия у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью, а также при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации

При нарушении функции печени (основного метаболизирующего органа) инактивация некоторых

Таблица 4. Дозы антибактериальных препаратов системного действия, применяемых для лечения инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями у детей [13, 53, 63]

Table 4. Doses of systemic antibacterial drugs used to treat infections caused by polyresistant pathogens in children [13, 53, 63]

Препарат	Возраст/масса тела	Разовая доза (мг/кг) и кратность введения	Примечание/ ограничение
<i>Пенициллины</i>			
Ампициллин/ сульбактам	< 1 недели и недоношенные	37,5 мг/кг 2 р/сутки	При тяжелом течении
	> 1 недели и доношенные	50 мг/кг 3 р/сутки	
	> 1 месяца – 12 лет	37,5–50 мг/кг 4 р/сутки 75 мг/кг 4 р/сутки или 100 мг/кг 3 р/сутки !	
	> 12 лет	1 500 мг 4 р/сутки	
Пиперациллин/ тазобактам	* < 28 дней	* 90 мг/кг (80 мг/кг по пиперациллину) 3 р/сутки	Рекомендован с 2 лет. Применение препарата до 2 лет. оформляется решением ВК [1, 4, 5]
	* 2–9 месяцев (≤ 40 кг)	* 90 мг/кг (80 мг/кг по пиперациллину) 3 р/сутки	
	* > 9 месяцев (≤ 40 кг)	* 112,5 мг/кг (100 мг/кг по пиперациллину) 3 р/сутки	
	> 2 лет – 12 лет (< 50 кг)	90 мг/кг (80 мг/кг по пиперациллину) 3 р/сутки, при нейтропении – 4 р/сутки	
	< 40 кг	При интраабдоминальной инфекции – 112,5 мг/кг (100 мг/кг по пиперациллину) 3 р/сутки	
	> 50 кг	Дозировка как у взрослых	
<i>Цефалоспорины</i>			
Цефепим/ сульбактам	> 2 месяцев (< 40 кг)	50 мг/кг (по цефепиму) 2 р/сутки	Рекомендован с 2 месяцев. Применение препарата до 2 месяцев оформляется решением ВК.
	> 40 кг	Дозировка как у взрослых	
	Максимальная суточная доза	80 мг/кг/сутки (сульбактама)	
Цефтазидим/ авибактам	* ≤ 28 дней (ГВ ≥ 31 нед.)	Цефтазидим 20 мг/кг и авибактам 5 мг/кг 3 р/сутки	*Рекомендован с 3 месяцев. Применение препарата до 3 месяцев оформляется решением ВК (до 3 месяцев исследований нет, имеются серии клинических случаев)
	* < 28 дней до < 3 месяцев	Цефтазидим 30 мг/кг и авибактам 7,5 мг/кг 3 р/сутки	
	> 3 месяцев – < 6 месяцев	Цефтазидим 40 мг/кг и авибактам 10 мг/кг 3 р/сутки	
	> 6 месяцев – 18 лет	Цефтазидим 50 мг/кг и авибактам 12,5 мг/кг 3 р/сутки	
	Максимальная разовая доза	2,5 г на дозу (цефтазидим 2 г и авибактам 0,5 г)	
Цефталозан/ тазобактам	* 0 месяцев – < 12 лет	20 мг/кг цефталозана и 10 мг/кг тазобактама 3 р/сутки	*Рекомендован с 18 лет. Применение препарата до 18 лет оформляется решением ВК [2,4]
	* 12 лет – 18 лет	1,0 г цефталозана и 0,5 г тазобактама 3 р/сутки	
	* Максимальная разовая доза	1,5 г	
Цефтаролин	0–2 месяцев	6 мг/кг 3 р/сутки	Нет
	≥ 2 месяцев – < 2 лет	8–10 мг/кг 3 р/сутки	
	≥ 2 лет – < 18 лет (≤ 33 кг)	12 мг/кг 3 р/сутки	
	≥ 2 лет – < 18 лет (> 33 кг)	400 мг 3 р/сутки или 600 мг 2 р/сутки	
<i>Карбапенемы</i>			
Меропенем	* < 14 дней*(ГВ < 32 нед.)	20 мг/кг 2 р/сутки	*Рекомендован с 3 месяцев. Применение препарата до 3 месяцев оформляется решением ВК [3–5]. ГВ – гестационный возраст
	* < 14 дней* (ГВ ≥ 32 нед.)	20 мг/кг 3 р/сутки	
	* ≥ 14 дней* (ГВ < 32 нед.)	20 мг/кг 3 р/сутки	
	* ≥ 14 дней (ГВ ≥ 32 нед.)	30 мг/кг 3 р/сутки	
	* 29 дней – 60 дней	30 мг/кг 3 р/сутки	
	> 3 месяцев – 12 лет	20 мг/кг 3 р/сутки	
	При менингите!	40 мг/кг 3 р/сутки	
	> 50 кг	Дозировка как у взрослых	
Имипенем/ циластатин	* ≤ 7 дней	15 мг/кг 2 р/сутки	*Рекомендован с 3 месяцев. Применение препарата до 3 месяцев оформляется решением ВК [3, 4]
	* 7–21 дней	15 мг/кг 3 р/сутки	
	* 21–28 дней	15 мг/кг 4 р/сутки	
	* 1 месяцев – 3 месяцев	15 мг/кг 3 р/сутки	
	> 3 месяцев – 18 лет (< 40 кг)	15 мг/кг 4 р/сутки	
	> 40 кг	Дозировка как у взрослых	
	Максимальная суточная доза	2000 мг по имипенему	
Эртапенем	> 3 месяцев – 13 лет	15 мг/кг 2 р/сутки	< 3 месяцев безопасность и эффективность не установлены
	> 13 лет	1000 мг 1 р/сутки	
	Максимальная суточная доза	1000 мг	

Продолжение табл. 4
Continuation of Table 4

Препарат	Возраст/масса тела	Разовая доза (мг/кг) и кратность введения	Примечание/ ограничение
<i>Гликопептиды</i>			
Ванкомицин	Новорожденные	Первая доза 15 мг/кг 1 р/сутки, далее 10 мг/кг 2 р/сутки	Нет
	> 7 дней < 1 месяца	10 мг/кг 3 р/сутки	
	> 1 месяца – 12 лет	10 мг/кг 4 раза/сутки	
	> 12 лет	Дозируется как у взрослых	
	Максимальная суточная доза	2000 мг	
Тейкопланин	0–2 месяцев	Нагрузочная доза 16 мг/кг 1 р/сутки. Поддерживающая доза 8 мг/кг 1 р/сутки	Нет
	> 2 месяцев – 16 лет	Нагрузочная доза 10 мг/кг с интервалом 12 часов (для первых 3 доз). Поддерживающая доза 6–10 мг/кг 1 р/сутки При нейтропении 10 мг/кг 1 р/сутки	
<i>Липопептиды</i>			
Даптомицин	1 год – 6 лет	12 мг/кг 1 р/сутки	< 1 года безопасность и эффективность не установлены
	7 лет – 11 лет	9 мг/кг 1 р/сутки	
	12 лет – 17 лет	7 мг/кг 1 р/сутки	
<i>Оксазолидиноны</i>			
Линезолид	> 3 лет – 12 лет	10 мг/кг 3 р/сутки	*Рекомендован с 3 лет. Применение препарата до 3 лет оформляется решением ВК
	≥ 12 лет	600 мг 2 р/сутки	
	Максимальная суточная доза	1,2 г/сутки	
<i>Фторхинолоны</i>			
Левифлоксацин	* ≥ 6 месяцев (< 50 кг)	8 мг/кг 2 р/сутки	*Рекомендован с 18 лет. Применение препарата до 18 лет оформляется решением ВК [3, 4]. Дозы указаны для лечения внебольничной пневмонии
	* > 50 кг	500 мг 1 р/сутки	
	* Максимальная суточная доза	750 мг/сутки	
<i>Аминогликозиды</i>			
Амикацин	Недоношенные дети	Первая доза 10 мг/кг 1 р/сутки Далее по 7,5 мг/кг 1 р/сутки	Нет
	0 месяцев – 6 лет	Первая доза 10 мг/кг 2 р/сутки Далее 7,5 мг/кг 2р/сутки	
	> 6 лет	7,5 мг/кг 2 р/сутки	
Гентамицин	* Новорожденные	2,5мг/кг 2 р/сутки	*Рекомендован с 1-го месяца. Применение препарата до 1 месяца оформляется решением ВК.* Недоношенные дети – дозировка зависит от возраста гестации [1, 3, 4]
	1 месяц – 2 года	2 мг/кг 3 р/сутки	
	> 2 лет	1–1,6 мг/кг 3 р/сутки	
	Максимальная суточная доза	5 мг/кг	
<i>Полимиксины</i>			
Полимиксин В	< 1 года	2 мг/кг 2 р/сутки	Инtrateкальное введение при менингите, вызванном <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
	> 1 года	0,75–1,25 мг/кг 2 р/сутки	
	< 2 лет (инtrateкально)	2 мг 1 р/сутки в течение 3–4 суток или по 2,5 мг 1 раз в 2 дня	
	> 2 лет (инtrateкально)	5 мг 1 р/сутки. После 3–4 инъекций процедуру проводят 1 раз в 2 дня	
	Максимальная суточная доза	2,5 мг/кг	
Колистиметат натрия	≤ 40 кг	25 000–50 000 МЕ/кг 3 р/сутки	Нет
	> 40 кг	Дозируется как у взрослых	
<i>Тетрациклины</i>			
Тигециклин	8 лет – 11 лет	1,2 мг/кг 2 р/сутки	Безопасность и эффективность препарата тигециклин у детей в возрасте до 8 лет не установлены
	12 лет – 17 лет	50 мг 2 р/сутки	
	Максимальная суточная доза	100 мг	
<i>Антифолаты</i>			
Триметоприм/сульфаметоксазол	< 3 лет	Только для лечения пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis jirovecii</i>	Нет
	3 года – 12 лет	15 мг/кг сульфаметоксазола и 3 мг/кг триметоприма 2 р/сутки	

Окончание табл. 4
End of Table 4

Препарат	Возраст/масса тела	Разовая доза (мг/кг) и кратность введения	Примечание/ ограничение
	> 12 лет	960 мг 2 р/сутки	
	0 лет – 18 лет	Для детей в любом возрасте только для лечения пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis jirovecii</i> . 100 мг/кг сульфаметоксазола и 20 мг/кг триметоприма в сутки разделить на 2–4 р/сутки	
<i>Монобактамы</i>			
Азтреонам	> 9 месяцев – 12 лет	30 мг/кг 3 р/сутки	< 9 месяцев безопасность и эффективность не установлены
	> 9 месяцев – 12 лет	30 мг/кг 4 р/сутки – тяжелое течения	
	> 12 лет	2 г 3–4 р/сутки	
<i>Противомикробное и противопротозойное средство</i>			
Метронидазол	* Новорожденные ГВ < 40 нед.	7,5 мг/кг 3 р/сутки в течение 3 суток, затем 7,5 мг/кг 2 р/сутки	* Необходим контроль концентрации в плазме крови. Применение препарата без мониторинга концентрации оформляется решением ВК. Лечение инфекций, вызванных анаэробными микроорганизмами
	< 12 лет	7,5 мг/кг 3 р/сутки в течение 3 суток, затем 7,5 мг/кг 2 р/сутки	
	> 12 лет	Первая доза 15 мг/кг, затем поддерживающая доза 7,5 мг/кг 4 р/сутки в течение 3 суток, затем 7,5 мг/кг 2 р/сутки	
<i>Антибактериальный препарат группы производных фосфоновой кислоты</i>			
Фосфомицин	с 0 лет	66–133 мг/кг 3 р/сутки	Нет
<i>Класс макроциклических антибактериальных препаратов</i>			
*Фидаксомицин (через рот)	≥ 6 месяцев 4 кг – < 7 кг	80 мг/сутки 2 р/сутки	* Применение препарата в РФ оформляется решением ВК. Для лечения заболевания <i>Clostridioides difficile</i> (доза не на кг) [6]
	≥ 6 месяцев 7 кг – < 9 кг	120 мг/сутки 2 р/сутки	
	≥ 6 месяцев 9 кг – < 12,5 кг	160 мг 2 р/сутки	
	≥ 6 месяцев ≥ 12,5 кг	200 мг 2 р/сутки	

антибактериальных препаратов (макролиды, линкозамиды, тетрациклины и др.) может существенно замедляться, что сопровождается увеличением их концентрации в крови и повышением риска их токсического воздействия. Кроме того, при печеночной недостаточности нежелательному влиянию подвергается и сама печень с усугублением нарушения функции гепатоцитов, что создает угрозу развития печеночной комы. Поэтому при клинических и лабораторных признаках печеночной недостаточности (повышение уровня билирубина, активности трансаминаз) для препаратов, метаболизирующихся в печени, следует предусмотреть коррекцию дозы.

При почечной недостаточности период полувыведения многих препаратов может удлиниться в несколько раз. Поэтому перед назначением антибактериальных препаратов, которые активно выводятся с мочой (аминогликозиды, β-лактамы и др.), необходимо определить клиренс креатинина и при его снижении уменьшить суточные дозы антибиотиков, а также, в ряде случаев, увеличить интервалы между отдельными введениями. Это особенно актуально при тяжелой почечной недостаточности с дегидратацией. В этом случае даже первая доза должна быть снижена. Если имеются выраженные отеки, может потребоваться обычная (или даже несколько повышенная) первоначальная доза, которая позволит преодолеть избыточное распределение препарата в жидкостях организма и достичь нужной концентрации в крови и тканях.

Дозирование антибактериальных препаратов у пациентов, находящихся на заместительной почечной терапии (ЗПТ), зависит от [14]:

- вида экстракорпоральной процедуры (гемодиализ, гемофильтрация, гемосорбция и т. д.);
- типа и модальности ЗПТ (интермиттирующий гемодиализ (ГД), продленный интермиттирующий ГД или продолжительные модальности ЗПТ: продолжительный вено-венозный гемодиализ (ПВВГД), продолжительная вено-венозная гемофильтрация (ПВВГФ), продолжительная вено-венозная гемодиализация (ПВВГДФ);
- дозы эффлюента (сумма потоков диализирующего, замещающего раствора и чистой ультрафильтрации);
- площади и свойств фильтра для проведения экстракорпоральной гемокоррекции (коэффициент просеивания или точка отсечки, в том числе сорбирующих свойств гемофильтров);
- распределения препарата в крови и тканях и степени связывания его с белками;
- уровня сывороточного альбумина пациента;
- остаточной функции почек.

Коррекция дозы антибактериальных и противогрибковых препаратов у пациентов с почечной и печеночной недостаточностью приведены в табл. 5, 6.

У пациентов, которым проводят экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО), значительные изменения фармакокинетики лекарственного средства могут происходить из-за взаимодействия с контуром ЭКМО путем секвестрации лекарств,

Таблица 5. Дозирование антибактериальных и противогрибковых препаратов пациентам с почечной и печеночной недостаточностью вне ОРИТ [19, 71]
Table 5. Dosage of antibacterial and antifungal drugs in patients with renal and hepatic insufficiency outside the ICU [19, 71]

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина		Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени	Интермиттирующий гемодиализ
	> 50 мл/мин	10–50 мл/мин		
<i>Пенициллины</i>				
Ампициллин/сульбактам	1,5 г каждые 6 часов; при тяжелом течении инфекции – 3 г каждые 6 часов; для лечения Acinetobacter baumannii – 3 г каждые 4 часа	1,5 г каждые 12 часов; при тяжелом течении – 3 г каждые 12 часов; для лечения Acinetobacter baumannii – 3 г каждые 8 часов	1,5 г каждые 24 часа; при тяжелом течении – 3 г каждые 24 часа; для лечения Acinetobacter baumannii – 3 г каждые 12 часов	1,5 г каждые 24 часа; при тяжелом течении – 3 г каждые 24 часа; для лечения Acinetobacter baumannii – 3 г каждые 12 часов после сеанса ГД
Пиперациллин/тазобактам	3,375 г каждые 6 часов; при тяжелом течении – 4,5 г каждые 6 часов	2,25 г каждые 6 часов; при тяжелом течении – 3,375 г каждые 6 часов	2,25 г каждые 6 часов; при тяжелом течении – 2,25 г каждые 6 часов	2,25 г каждые 12 часов при тяжелом течении – 3,375 г каждые 12 часов
Сульбактам	0,5–1 г одновременно с введением бета-лактаминового препарата (максимальная суточная доза 4 г)	1 г каждые 12 часов (максимальная суточная доза 2 г)	0,5 мг каждые 12 часов (максимальная суточная доза 1 г)	При СКФ 5–15 мл/мин – 0,25 каждые 24 часа, введение после сеанса ГД. При СКФ < 5 мл/мин – 0,25 каждые 48 часов, введение после сеанса ГД
<i>Цефалоспорины</i>				
Цефепим/сульбактам	По цефепиму: 1 г каждые 8 часов, или 2 г каждые 12 часов. При тяжелой инфекции 2 г каждые 8 часов	По цефепиму: 1 г каждые 12 часов, или 2 г каждые 24 часа. При тяжелой инфекции 2 г каждые 12 часов	По цефепиму: 0,5–1 г каждые 24 часа. При тяжелой инфекции 1 г каждые 24 часа	0,5–1 г каждые 24 часа ежедневно, но в дни ГД после сеанса альтернативная схема: 2 г – вводить только после сеанса ГД
Цефоперазон/сульбактам	По цефоперазону: 2–4 г каждые 12 часов	По цефоперазону: 1 г дозы каждые 12 часов	По цефоперазону: 0,5 г каждые 12 часов	0,5 г каждые 12 часов, вводить после сеанса ГД
Цефотаксим/сульбактам	По цефотаксиму: 0,5–2 г каждые 8–12 часов; при тяжелом течении – 0,5–2 г каждые 6–8 часов	По цефотаксиму: от 0,5–2 г каждые 12 часов	По цефотаксиму: 0,5–2 г каждые 24 часа	По цефотаксиму: начальная доза 2 г (макс. доза 3 г); поддерживающая доза 1 г каждые 12 часов (макс. доза 1,5 г каждые 12 часов), в день диализа после процедуры ГД
Цефтазидим/авибактам	2 г по цефтазидиму и 0,5 г по авибактаму каждые 8 часов (длительность инфузии 2 часа)	1 г по цефтазидиму и 0,25 г по авибактаму каждые 12 часов (длительность инфузии 2 часа)	0,75 г по цефтазидиму и 0,1875 г по авибактаму каждые 48 часов (длительность инфузии 2 часа)	0,75 г по цефтазидиму и 0,1875 г по авибактаму каждые 24–48 часов (длительность инфузии 2 часа) в день диализа после сеанса ГД
Цефтолазан/тазобактам	1,5–3 г каждые 8 часов	0,75–1,5 г каждые 8 часов	Легкая инфекция: 0,75 г нагрузочная и далее 0,15 г каждые 8 часов. Тяжелая инфекция: 2,25 г нагрузочная и 0,45 г каждые 8 часов	2,25 г нагрузочная и 0,45 г каждые 8 часов
<i>Нарбапенымы</i>				
Бипапенем	0,3 г каждые 6–8 часов или 0,6 г каждые 12 часов (инфузия в течение 2–3 часа)	0,3 г каждые 6–8 часов или 0,6 г каждые 12 часов (инфузия в течение 2–3 часов)	0,15 г каждые 6–8 часов или 0,3 г каждые 12 часов (инфузия в течение 2–3 часов)	0,15 г каждые 6–8 часов или 0,3 каждые 12 часов в междиализный день, дополнительная доза после сеанса ГД (инфузия в течение 2–3 часов)
Импипенем	0,5–1 г каждые 6–8 часов	0,5 г каждые 8 часов	0,5 г каждые 12 часов	0,25–0,5 г каждые 12 часов
Меропенем	1–2 г каждые 8 часов	1–2 г каждые 12 часов	0,5–1 г каждые 24 часа	0,5–1 г каждые 24 часа ежедневно, в день проведения ГД вводить после сеанса
Дорипенем	Нозокомиальная инфекция 0,5–1 г каждые 8 часов (инфузия в течение 1 часа)	0,5–0,25 г каждые 8 часов	0,5–0,25 г каждые 12 часов	0,25–0,5 г каждые 24 часа, в день ГД 0,5–1 г после сеанса

Продолжение табл. 5
Continuation of Table 5

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина		Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени	Интермиттирующий гемодиализ	
	> 50 мл/мин	10–50 мл/мин			< 10 мл/мин
<i>Монобактамы</i>					
Азтреонам	1 г каждые 8 часов, при тяжелой инфекции: 2 г каждые 6–8 часов	1 г каждые 8 часов, при тяжелой инфекции: 1 г каждые 6–8 часов	0,5 г каждые 8 часов, при тяжелой инфекции 1 г каждые 12 часов	+	1 г каждые 24 часа, тяжелые инфекции/менингит: 1 г каждые 12 часов
<i>Аминогликозиды</i>					
Амикацин	5–7,5 мг/кг каждые 8–12 часов	5–7,5 мг/кг каждые 24 часа	5–7,5 мг/кг каждые 48–72 часа	–	5–7,5 мг/кг только после сеанса ГД
Гентамицин	1–1,7 мг/кг каждые 8 часов	1–1,7 мг/кг каждые 12 часов	1–1,7 мг/кг каждые 24 часа	–	Грам (-): 2 мг/кг нагрузочная доза, затем поддерживающая 1,5 мг/кг после сеанса ГД. Грам (+): 1 мг/кг каждые 48–72 часа
<i>Тетрациклины</i>					
Тигецилин	Нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг каждые 12 часов	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы	+	Нет коррекции дозы
<i>Фторхинолоны</i>					
Левовлоксацин	0,25–0,5 г каждые 24 часа	0,25 г каждые 24 часа или 0,5 г каждые 48 часов	Нагрузочная доза 0,5 г, далее 0,25 г каждые 48 часов	–	Нагрузочная доза 500 мг, далее 250 мг каждые 48 часов (вводить после сеанса ГД)
Моксифлоксацин	400 мг каждые 24 часа	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы	+	Нет коррекции дозы
<i>Гликопептиды</i>					
Ванкомицин	15–20 мг/кг каждые 12 часов	15–20 мг/кг каждые 12–24 часа	Нагрузочная доза 15 мг/кг; далее 15 мг/кг каждые 48 часов, если уровень сыворотки < 15 мг/л или < 20 мг/л при тяжелых инфекциях MRSA (например, менингит, эндокардит)	–	< 70 кг: 1000 мг в/в раз в 24 часа, затем 500 мг после сеанса ГД. 70–100 кг: 1250 мг в/в раз в 24 часа, затем 750 мг после сеанса ГД. > 100 кг: 1500 мг в/в раз в 24 часа, затем 1000 мг после сеанса ГД
Тейкопланин	6–12 мг/кг (не более 1 г) каждые 12 часов первые 24 часа (при тяжелых инфекциях – первые 3 дозы), затем 6–12 мг/кг (не более 1 г) каждые 24 часа	6–12 мг/кг (не более 1 г) каждые 12 часов первые 24 часа (при тяжелых инфекциях – первые 3 дозы), либо 6–12 мг/кг (не более 1 г) через каждые 48 часов	6–12 мг/кг (не более 1 г) каждые 12 часов первые 24 часа (при тяжелых инфекциях – первые 3 дозы), либо 6–12 мг/кг (не более 1 г) каждые 72 часа	–	Треть полной дозы каждый день либо как полную дозу каждые 3 дня, в день ГД вводить после сеанса ГД
Телаванцин	10 мг/кг каждые 24 часа (введение в течение 1 часа)	7,5 мг/кг каждые 24 часа (введение в течение 1 часа)	10 мг/кг каждые 48 часов. (введение в течение 1 часа)		Нет данных
<i>Оксазолидиноны</i>					
Линезолид	600 мг каждые 12 часов	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы	+	Нет коррекции дозы
Тедизолид	200 мг каждые 24 часа	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы	–	Нет коррекции дозы
<i>Полимиксины</i>					
Налистиметат натрия 12,500 IU = 1 мг коли-стиметата натрия	Нагрузочная доза 300 мг/день. СКФ 50–60 мл/мин: 245 мг/день, СКФ 60–70 мл/мин: 275 мг/день, СКФ 70–80 мл/мин: 150 мг каждые 12 часов. СКФ 80–90 мл/мин: 170 мг каждые 12 часов, СКФ > 90 мл/мин: 180 мг каждые 12 часов	Нагрузочная доза 300 мг/день. При СКФ < 40 мл/мин без нагрузочной дозы: СКФ 40–50 мл/мин: 220 мг/день, СКФ 30–40 мл/мин: 195 мг/день, СКФ 20–30 мл/мин: 175 мг/день, СКФ 10–20 мл/мин: 160 мг/день	СКФ 5–10 мл/мин: 145 мг/день, СКФ < 5 мл/мин: 130 мг/день	–	В день без ГД – 130 мг. В день ГД дополнительная доза 40 мг после сеанса ГД

Окончание табл. 5
End of Table 5

Препарат	Изменение дозировки при клиренсе креатинина			Необходимость в изменении дозировки при недостаточности функции печени	Интермиттирующий гемодиализ
	> 50 мл/мин	10–50 мл/мин	< 10 мл/мин		
Полимиксин В	Нагрузочная доза 2–2,5 мг/кг, инфузия 1 час. Поддерживающая доза 2,5 мг/кг/сутки в/в каждые 12 часов, (длительность инфузии 1 час)	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы	–	Нет коррекции дозы
<i>Антифолаты</i>					
Тримето-прим/сульфаметоксазол	8–10 мг/кг каждые 8–12 часов	4–5 мг/кг каждые 8–12 часов	5–7,5 мг/кг каждые 24 часа	Не применяется	2,5–5мг/кг каждые 24 часа
Фосфомидин	12–24 г каждые 8–12 часов	4–10 г каждые 8–12 часов	2,5–4,5 г каждые 8–12 часов	Не применяется	Нагрузочная доза 4–8 г однократно, далее 2 г после сеанса ГД
Противогрибковые препараты					
Амфотерицин В	3–5 мг/кг каждые 24 часа	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы	Не применяется	Нет коррекции дозы
Анидулафунгин	Начальная доза 200 мг, поддерживающая доза 100 мг каждые 24 часа	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы	Не применяется	Нет коррекции дозы
Изавуоназол	Начальная доза в первые сутки 200 мг через каждые 12 часов, поддерживающая доза 200 мг каждые 24 часа	Не рекомендован	Не рекомендован	Не применяется	Не рекомендован
Итраконазол	Начальная доза 200 мг каждые 8 часов – 1–3 суток, поддерживающая доза 200 мг каждые 24 часа	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы	+	Нет коррекции дозы
Насофунгин	70 мг нагрузочная, поддерживающая 50 мг каждые 24 часа	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы	+	Нет коррекции дозы
Микафунгин	150 мг каждые 24 часа	Нет коррекции дозы	Нет коррекции дозы	+	Нет коррекции дозы
Флуконазол	0,2–0,8 г каждые 24 часа	0,1–0,4 г каждые 24 часа	0,1–0,2 г каждые 24 часа	+	Нагрузочная доза 0,8 мг, далее 0,2–0,4 мг каждые 24 часа, в день ГД вводить после сеанса ГД

Таблица 6. Дозирование антибактериальных и противогрибковых препаратов пациентам ОРИТ с почечной недостаточностью [45, 51, 60, 64, 65]
Table 6. Dosage of antibacterial and antifungal drugs for ICU patients with renal failure [45, 51, 60, 64, 65]

Препарат	СРРТ /ПЗПТ (продолжительная ЗПТ ≥ 24 часа)	PIIRT/ПИИГД (продленный интермиттирующий ГД 8–12 часов)
<i>Пенициллины</i>		
Ампициллин/сульбактам	3 г каждые 12 часов; при тяжелом течении – 3 г каждые 8 часов; для лечения <i>Acinetobacter baumannii</i> – 3 г каждые 6 часов	3 г каждые 6 часов. Большую часть суточной дозы вводить после сеанса ПИИГД
Пиперациллин/тазобактам	ПВВГФ, ПВВГДФ – в первые сутки нагрузочная доза 4,5 г в/в в течение 30 мин, затем 4,5 г каждые 8 часов, (длительность введения 4 часа). ПВВГД – в первые сутки нагрузочная доза 4,5 г в/в в течение 30 мин, затем 4,5 г каждые 6 часов (длительность инфузии 4 часа)	4,5 г каждые 8 часов, длительность введения 3 часа. Большую часть суточной дозы вводить после сеанса ПИИГД. В дни, когда не проводится ПИИГД – 2,25 г каждые 8 часов
Сульбактам	1 г × 4 р/сутки в/в (длительность инфузии 3 часа)	Большую часть суточной дозы вводить после сеанса ПИИГД
<i>Цефалоспорины</i>		
Цефепим/сульбактам	ПВВГФ (доза эффлюента 20–25 мл/кг/ч) – в первые сутки нагрузочная доза 2 г (по цефепиму), затем 1,5 г (по цефепиму) каждые 8 часов, (длительность инфузии 3 часа). ПВВГФ (доза эффлюента 35 мл/кг/ч) – в первые сутки нагрузочная доза 2 г (по цефепиму), затем 2 г (по цефепиму) каждые 8 часов, (длительность инфузии 3 часа). ПВВГДФ, ПВВГД – в первые сутки нагрузочная доза 2 г (по цефепиму), затем 2 г (по цефепиму) каждые 8 часов, (длительность инфузии 3 часа)	В первые сутки непосредственно перед первой инфузией нагрузочная доза 2 г (по цефепиму), затем 1 г (по цефепиму) каждые 8 часов, (длительность инфузии 3 часа). Большую часть суточной дозы вводить после сеанса ПИИГД. В дни, когда не проводится ПИИГД, 1 г (по цефепиму) 1 раз в день
Цефотаксим/сульбактам	В первые сутки нагрузочная доза 2 г (по цефотаксиму), затем 2 г (по цефотаксиму) каждые 12 часов (длительность инфузии 3 часа)	Нет данных
Цефтазидим/авибактам	В первые сутки нагрузочная доза 2,5 г, затем 2,5 г каждые 8 часов (длительность инфузии 2 часа)	1,875 г, один раз в день после сеанса ПИИГД
Цефтолазан/тазобактам	1,5–3 г в/в каждые 8 часов, (длительность инфузии 3 часа)	Нет данных
Цефтаролин	600 мг каждые 12 часов (длительность инфузии 2 часа)	Нет данных
Цефтрипрол	250 мг каждые 12 часов, (длительность инфузии 2 часа)	Нет данных
<i>Карбапенемы</i>		
Биапенем	300 мг каждые 6 часов (длительность инфузии 2–3 часа)	300 мг каждые 6 часов (длительность инфузии 2–3 часа)
Имипенем	ПВВГДФ (объем эффлюента 20–25 мл/кг/ч). Нагрузочная доза 1 г, затем поддерживающая доза 0,5 г каждые 8 часов. ПВВГДФ (объем эффлюента 35 мл/кг/ч) Нагрузочная доза 1 г, затем поддерживающая доза 1 г каждые 8 часов	Нагрузочная доза 1 г, затем поддерживающая доза 0,5 г каждые 6 часов (длительность инфузии 3 часа)
Меропенем	Нагрузочная доза 2 г (длительность инфузии 30 мин), затем поддерживающая доза 2 г каждые 8 часов (длительность инфузии 3 часа)	Нагрузочная доза 1 г, (длительность инфузии 30 мин), затем поддерживающая доза 1 г каждые 8 часов, (длительность инфузии 3 часа)
Дорипенем	1 г каждые 8 часов (длительность инфузии 4 часа)	1 г каждые 8 часов, (длительность инфузии 4 часа)
Эртапенем	1 г каждые 24 часа	1 г каждые 24 часа
<i>Монобактамы</i>		
Азтреонам	Нагрузочная доза 2 г, затем поддерживающая доза 1 г каждые 8 часов или 2 г каждые 12 часов (длительность инфузии 2–3 часа)	Нет данных
<i>Аминогликозиды</i>		
Амикацин	Нагрузочная доза 10 мг/кг, далее поддерживающая доза 7,5 мг /кг каждые 24–48 часов	Нет данных
Гентамицин	Г (+) бактерии: 1,5–2,5 мг/кг, каждые 24–48 часов Г (–) бактерии: 1 мг/кг, каждые 24 часа	6 мг/кг, за 1 час до проведения ПИИГД. У пациентов с ИМП > 30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела

Продолжение табл. 6
Continuation of Table 6

Препарат	СРРТ /ЛЗПТ (продолжительная ЗПП ≥ 24 часа)	PIRRT/ПИГД (продленный интермиттирующий ГД 8–12 часов)
<i>Тетрациклины</i>		
Тигецилин	Нагрузочная доза 200 мг, затем поддерживающая доза – 100 мг каждые 12 часов, инфузия 1 час	Нагрузочная доза 200 мг, затем поддерживающая доза 100 мг каждые 12 часов (длительность инфузии 1 час)
<i>фторхинолоны</i>		
Левофлоксацин	Нагрузочная доза 500–750 мг, далее поддерживающая доза 250–500 мг каждые 24 часа	Нагрузочная доза 750 мг, далее поддерживающая доза 250–500 мг каждые 24 часа. Введение после ПИГД
Моксифлоксацин	400 мг каждые 24 часа	400 мг каждые 24 часа
<i>Гликопептиды</i>		
Ванкомицин	20–30 мг/кг × 1 р/сутки, затем 15 мг/кг каждые 24 часа или в виде 24-часовой непрерывной инфузии	Нагрузочная доза 25 мг/кг до ПИГД затем поддерживающая доза 15–20 мг/кг внутривенно после ПИГД
Тейкопланин	10 мг/кг каждые 12 часов, первые 4 дозы, затем: ПВВГФ: 10 мг/кг, каждые 48 часов; ПВВД: 8 мг/кг, каждые 24 часа; ПВВДФ: 6 мг/кг, каждые 24 часа. Если объем эфлюента (30–35 мл/кг/ч), увеличьте дозу на 30%.	Треть полной дозы каждый день, либо как полную дозу каждые 48 часов, в день ГД вводить после процедуры
Телаванцин	Нет данных	Нет данных
<i>Липопептиды</i>		
Даттомицин	8 мг/кг каждые 24 часа	8 мг/кг каждые 24 часа для ежедневного ПИГД, 8 мг/кг каждые 48 часов для ПИГД через день. Препарат вводится после проведения ПИГД
<i>Оксазолидиноны</i>		
Линезолид	600 мг каждые 8 или 12 часов	600 мг каждые 12 часов, вторую дозу вводить после ПИГД
Тедизолид	200 мг 1 р/сутки в/в (длительность инфузии 1 час)	200 мг 1 р/сутки в/в (длительность инфузии 1 час)
<i>Полимиксины</i>		
Холистиметат натрия	220 мг, каждые 12 часов	130 мг в день +10% от дозы на каждый час сеанса ПИГД
Полимиксин В	Нагрузочная доза 2–2,5 мг/кг, (длительность инфузии 1 час). Поддерживающая доза 2,5 мг/кг/сутки в/в, каждые 12 часов (длительность инфузии 1 час). Нагрузочная доза 2–2,5 мг/кг, (длительность инфузии 1 час). Поддерживающая доза 2,5 мг/кг/сутки в/в, каждые 12 часов, (длительность инфузии 1 час)	Нагрузочная доза 2–2,5 мг/кг (длительность инфузии 1 час). Поддерживающая доза 2,5 мг/кг/сутки в/в каждые 12 часов, (длительность инфузии 1 час)
<i>Антифолаты</i>		
Триметоприм/сульфаметоксазол	5–10 мг/кг (по триметоприму) каждые 12 часов	15 мг/кг (по триметоприму) каждые 6 часов
<i>Антибактериальные препараты разных групп</i>		
Фосфомицин	Нагрузочная доза 8 г, (длительность инфузии 3 часа). Поддерживающая доза 8 г каждые 12 часов или 6 г каждые 8 часов (длительность инфузии 3 часа)	Нагрузочная доза 8 г, (длительность инфузии 3 часа). Поддерживающая доза 5 г каждые 8 часов, (длительность инфузии 3 часа)
<i>Противогрибковые препараты</i>		
Липосомальный амфотерицин В	3–10 мг/кг/сутки	3 – 10 мг/кг/сутки
Липидный комплекс амфотерицина В	5 мг/кг/сутки	5 мг/кг/сутки

Окончание табл. 6
End of Table 6

Препарат	СRRТ /ПЗПТ (продолжительная ЗПТ ≥ 24 часа)	PIRRТ/ПИГД (продленный интермиттирующий ГД 8–12 часов)
Анидулафунгин	1-е сутки 200 мг, затем по 100 мг каждые 24 часа	1-е сутки 200 мг, затем по 100 мг каждые 24 часа
Изавуоназол	200 мг каждые 8 часов первые 2 суток, а затем 200 мг каждые 24 часа	200 мг каждые 8 часов первые 2 суток, а затем 200 мг каждые 24 часа
Итраконазол	200 мг каждые 12 часов перорально. Внутривенное введение противопоказано из-за накопления токсического вещества (циклодекстрин)	Нет данных
Насофунгин	1-е сутки 70 мг, затем по 50 мг каждые 24 часа	1-е сутки 70 мг, затем по 50 мг каждые 24 часа
Микафунгин	100 мг каждые 24 часа	100 мг каждые 24 часа
Флуконазол	Нагрузочная доза 800 мг. Поддерживающая доза 400 мг каждые 24 часа	Ежедневный ПИГД: нагрузочная доза 800 мг, поддерживающая доза 400 мг каждые 12 часов, вторая доза вводится после ПИГД. Не ежедневная ПИГД: нагрузочная доза 800 мг, поддерживающая доза 400 мг каждые 24 часа, в день ПИГД доза вводится после ПИГД

Примечание: ПВВГД – продолжительный вено-венозный гемодиализ; ПВВГФ – продолжительная вено-венозная гемодиализация; ПИГД – продолжительный интермиттирующий гемодиализ.

изменения клиренса их элиминации [42, 48]. Режимы дозирования при ЭКМО некоторых антибактериальных и противогрибковых препаратов, составленные на основании экспертных данных, представлены в табл. 7. Строгие общепринятые рекомендации на данный счет в настоящее время отсутствуют.

7.3. Антимикробная терапия у беременных и при кормлении грудью

Согласно рекомендациям FDA, все лекарственные средства (ЛС), применяемые у беременных, делятся на 5 категорий – А, В, С, D и X.

А. Результаты контролируемых клинических исследований свидетельствуют об отсутствии риска неблагоприятного действия ЛС на плод в I триместре беременности, и отсутствуют данные о подобном риске в последующих триместрах.

В. Изучение репродукции на животных не выявило неблагоприятного действия ЛС на плод, но контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось.

С. Изучение репродукции на животных выявило неблагоприятное действие ЛС на плод, но контролируемых исследований у беременных женщин не проводилось. Однако потенциальная польза применения ЛС у беременных может оправдать его использование, несмотря на возможный риск.

Д. Имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике. Однако потенциальная польза применения ЛС у беременных может оправдать его использование, несмотря на возможный риск.

Х. Испытания на животных или клинические исследования выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия ЛС на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике. При этом риск, связанный с применением ЛС у беременных, превалирует над потенциальной пользой. Рациональное и эффективное применение антибактериальных препаратов во время беременности предполагает выполнение следующих условий:

- необходимо использовать ЛС только с установленной безопасностью применения при беременности, с известными путями метаболизма;
- при назначении антибактериальных и противогрибковых препаратов следует учитывать срок беременности: ранний или поздний. Поскольку срок окончательного завершения эмбриогенеза установить невозможно, то до 5-го месяца беременности к их назначению необходимо подходить особенно тщательно;
- в процессе лечения антибактериальными и противогрибковыми препаратами необходим тщательный контроль за состоянием матери и плода;
- выбор антибактериальных и противогрибковых препаратов, пути введения, определение дозы должно соответствовать инструкции по применению лекарственного средства.

Таблица 7. Режимы дозирования антибактериальных и противогрибковых препаратов при проведении экстракорпоральной мембранной оксигенации [52, 64] (при превышении дозировки, рекомендованной в инструкции к препарату, назначение производится по решению врачебной комиссии)
Table 7. Dosage regimens of antibacterial and antifungal drugs during extracorporeal membrane oxygenation [52, 64] (if the dosage recommended in the instructions for the drug is exceeded, the appointment is made by decision of the medical board)

Препарат	Дозы и режим дозирования
<i>Пенициллины</i>	
Ампициллин/сульбактам	3 г каждые 6–8 часа
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г в/в нагрузочная доза (30–60 мин), затем поддерживающая доза 4,5 г в/в каждые 6 часов в виде продленной инфузии (3 часа)
<i>Цефалоспорины</i>	
Цефепим/сульбактам	В первые сутки непосредственно перед первой инфузией введение нагрузочной дозы 2 г (по цефепиму) в/в в течение 30 мин, затем поддерживающая доза 2 г (по цефепиму) 3 р/сутки в/в
Цефтазидим/авибактам	2,5 г 3 р/сутки в/в в виде инфузии объемом 100 мл с постоянной скоростью в течение 120 мин. При септическом шоке рассмотреть возможность ввести в первые сутки нагрузочную дозу 2,5 г (короткая инфузия 30 мин)
Цефталозан/тазобактам	1,5 г в/в 3 р/сутки в/в в течение 120 мин (при лечении нозокомиальной пневмонии – каждые 8 часов в/в в течение 120 мин по 3 г)
Цефтаролин	Рассмотреть возможность введения в дозе 600 мг каждые 8 часов или использование альтернативного препарата
<i>Карбапенемы</i>	
Меропенем	2 г в/в нагрузочная доза (30–60 мин), затем поддерживающая доза 2 г в/в каждые 8 часов в виде продленной инфузии (3 часа)
Имипенем	1г (в пересчете на имипенем) в/в нагрузочная доза (30–60 мин), затем 1 г (в пересчете на имипенем) каждые 6 часов в/в в виде продленной инфузии (3 часа)
Эртапенем	Рассмотреть возможность использования альтернативного препарата, такого как меропенем
<i>Ингибитор бета-лактамаз</i>	
Сульбактам	1 г 4 р/сутки в/в, инфузия 3 часа
<i>Гликопептиды</i>	
Ванкомицин	25–30 мг/кг в/в нагрузочная доза, затем 12,5–20 мг/кг в/в каждые 12 часов
Тейкопланин	Нагрузочная доза 600–1000 мг с последующими поддерживающими дозами 400–800 мг, 1 раз в сутки
<i>Липопептиды</i>	
Далтомицин	6 мг/кг 1 р/сутки в/в инфузия в течение 30 мин. При бактериемии и бактериальном эндокардите по решению ВК увеличение дозы до 8–12 мг/кг/сутки
<i>Оксазолидиноны</i>	
Линезолид	Рассмотреть возможность введения в дозе 600 мг каждые 8 часов при тяжелой инфекции
<i>Фторхинолоны</i>	
Левифлоксацин	500 мг 2 р/сутки в/в
Моксифлоксацин	400 мг 1 р/сутки в/в
<i>Аминогликозиды</i>	
Амикацин	25–30 мг/кг в/в каждые 24 часа. У пациентов с ИМТ > 30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (ABW)
Полимиксины	5–7 мг/кг в/в каждые 24 часа. У пациентов с ИМТ > 30 кг/м ² для дозирования используют скорректированную массу тела (ABW)
Полимиксин В	Нагрузочная доза 2–2,5 мг/кг, инфузия в течение 1 часа. Поддерживающая доза 2,5 мг/кг/сутки в/в, доза делится на 2 введения, инфузия в течение 1 часа
Колистиметат натрия	Нагрузочная доза 9 млн ЕД, инфузия 1 час. Затем суточная доза 9 млн ЕД/сут в/в в 2–3 введения, инфузия в течение одного часа
<i>Глицилциклины</i>	
Тигециклин	Первая нагрузочная доза 200 мг, затем 100 мг 2 р/сутки, инфузия в течение 1 часа
<i>Антифолаты</i>	
Триметоприм/сульфаметоксазол	10–15 мг/кг/сутки (по триметоприму) в 2–3 введения
<i>Антибактериальные препараты разных групп</i>	
Фосфомицин	4 г в/в инфузия в течение одного часа 4 р/сутки
<i>Противогрибковые препараты</i>	
Липосомальный амфотерицин В	5–8 мг/кг каждые 24 часа
Анидулафунгин	200 мг каждые 24 часа
Изавуконазол	200 мг каждые 8 часов первые 2-е суток, а затем 200 мг каждые 24 часа
Флуконазол	В 1-е сутки 12 мг/кг, затем 6 мг/кг в сутки
Вориконазол	В 1-е сутки в/в 6 мг/кг 2 р/сутки в течение 2 суток, затем по 4 мг/кг 2 р/сутки
Каспофунгин	70 мг каждые 24 часа
Микафунгин	150 мг 1 р/сутки

8. Профилактика, диагностика и лечение инвазивных микозов

8.1. Диагностика и лечение инвазивного кандидоза

Candida spp. – важные нозокомиальные патогены, они составляют 8,4% возбудителей внутрибольничных инфекций в крупных стационарах Российской Федерации.

Инвазивный кандидоз (ИК) характеризуется тяжестью клинических проявлений и высокой летальностью, которая, по данным проведенного в РФ исследования (КРИТ), составила 57%. Большинство случаев ИК возникает у больных в ОРИТ, а также у онкологических и гематологических пациентов.

В российских ОРИТ у взрослых больных основными возбудителями ИК являются *C. albicans* (42–48%), *C. glabrata* (14–24%), *C. parapsilosis* (2–17%), *C. tropicalis* (5–15%) и *C. krusei* (5–16%); реже (1–3%) выявляют *C. lusitanae*, *C. guilliermondii*, *C. kefyr* и пр. В последние годы в стационарах РФ отмечены вспышки внутрибольничного кандидоза, обусловленного полирезистентным патогеном *C. auris*. Вид *Candida spp.* коррелирует с чувствительностью к противогрибковым препаратам *in vitro*. Например, *C. albicans* обычно чувствителен к флуконазолу, а не-*albicans Candida* часто устойчивы. В российских ОРИТ чувствительность к флуконазолу снижена у 21% возбудителей ИК. *C. auris* устойчив к флуконазолу, может быть резистентен к вориконазолу и амфотерицину В. Устойчивость к эхинокандинам (анидулафунгину, каспофунгину и микафунгину) встречается очень редко.

Факторы риска развития ИК у взрослых пациентов в ОРИТ: использование ЦВК, применение антибактериальных препаратов системного действия, тяжелое состояние больного (медиана APACHE II – 13, SOFA – 6), хирургическое лечение или перфорация желудочно-кишечного тракта, инфицированный панкреонекроз, ИВЛ, полное парентеральное питание, гемодиализ, применение стероидов и иммуносупрессоров. Инвазивный кандидоз чаще развивается у мужчин старшего возраста.

Кандидемия (циркуляция *Candida spp.* в кровеносном русле) и **острый диссеминированный кандидоз (ОДК)** – кандидемия в сочетании с очагом/очагами диссеминации или множественные очаги диссеминации, составляют до 90% всех случаев ИК.

Клинические признаки кандидемии неспецифичны и не отличаются от симптомов бактериального сепсиса: рефрактерное к применению антибактериальных препаратов повышение температуры тела > 38 °С выявляют у 82% больных, синдром множественной органной дисфункции – у 48%, ДВС – у 13%. При ОДК возможно поражение практически всех органов и тканей, но наиболее часто в патологический процесс вовлекаются кожа и подкожная клетчатка, головной мозг, почки, сердце, легкие и органы зрения.

Диагностика ИК основана на выделении *Candida spp.* из крови и других стерильных в норме локусов (СМЖ, биоптат и пр.). Стандартный метод диагностики ИК – посев крови – обладает недостаточной диагностической чувствительностью. Увеличение объема крови (≥ 40 мл в сутки для взрослого пациента) при посеве повышает эффективность диагностики ИК. Среднее время выявления *Candida spp.* при посеве крови составляет 3 суток и может достигать 8 суток для *C. glabrata*. При выделении возбудителя ИК должен быть определен его вид и чувствительность *in vitro* стандартным методом. Быстрые методы диагностики ИК (T2Candida и тест на (1,3)- β -D-глюкан) не зарегистрированы для применения в нашей стране.

Риск развития ИК у больных в ОРИТ без факторов риска (нейтропении на фоне применения цитостатиков, трансплантации кроветворных стволовых клеток, трансплантации печени и пр.) невысок, поэтому рутинная первичная антифунгальная профилактика не рекомендуется. У больных в ОРИТ показанием для первичной антифунгальной профилактики могут быть повторная перфорация желудочно-кишечного тракта или инфицированный панкреонекроз. В этих ситуациях целесообразно назначение системных противогрибковых препаратов (флуконазол 12 мг/кг в сутки в первый день, затем по 6 мг/кг в сутки или каспофунгин 70 мг в 1-е сутки, затем 50 мг/сутки). Назначение для профилактики инвазивного микоза неадсорбируемых полиеновых антибиотиков (нистатина, натамицина и др.) неэффективно и нецелесообразно, равно как и применение флуконазола в дозе менее 6 мг/кг в сутки.

Раннее эмпирическое назначение эхинокандинов повышает выживаемость больных ИК. **Показанием для эмпирической терапии ИК у больных в ОРИТ является** лихорадка неясной этиологии продолжительностью более 4–6 суток, резистентная к адекватной терапии антибактериальными препаратами широкого спектра действия в сочетании с наличием двух и более факторов риска (применение антибактериальных препаратов, ЦВК, хирургическое вмешательство на органах брюшной полости, полное парентеральное питание, применение глюкокортикостероидов или иммуносупрессантов). При наличии факторов риска ИК и клинических признаков септического шока эмпирическую терапию следует начинать немедленно. Препараты выбора для эмпирической терапии ИК – анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин. При назначении эмпирической терапии ИК следует заменить ЦВК (не по проводнику), а также посеять кровь (≥ 40 мл в сутки для взрослого пациента), материал из возможных локусов ИК и дистальный фрагмент ЦВК.

При выделении *Candida spp.* из стерильных в норме локусов (кровь, спинномозговая жидкость и пр.) в течение 24 часов следует назначить противогрибковое лекарственное средство и заменить ЦВК (не по проводнику). Анидулафунгин, каспофунгин и микафунгин – препараты выбора для целенаправ-

Таблица 8. Схемы лекарственной терапии инвазивного кандидоза (ИК) и кандидемии, инвазивного аспергиллеза (ИА) и мукормикоза у взрослых и детей
Table 8. Drug therapy regimens for invasive candidiasis (IC) and candidemia, invasive aspergillosis (IA) and mucormycosis in adults and children

Препарат	Рекомендуемые дозы	ЖНВЛП	Примечание
Анидулафунгин	Взрослые: в/в в 1-е сутки 200 мг, затем по 100 мг 1 р/сутки. Дети старше 1 месяца: в/в в 1-е сутки 3 мг/кг (не более 200 мг), затем 1,5 мг/кг 1 р/сутки (не более 100 мг)	Нет	Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК
Каспофунгин	Взрослые: в/в в 1-е сутки 70 мг, затем по 50 мг 1 р/сутки. Дети: в/в в 1-е сутки 70 мг/м ² , затем 50 мг/м ² 1 р/сутки	Да	Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК. ИА – при невозможности назначения вориконазола
Микафунгин	Взрослые: в/в 100 мг 1 р/сутки. Дети с массой тела < 40 кг: в/в 2 мг/кг 1 р/сутки Дети с массой тела > 40 кг в/в 100 мг 1 р/сутки	Да	Препарат выбора для эмпирической и целенаправленной терапии ИК
Вориконазол	Взрослые: в/в в 1-е сутки 6 мг/кг 2 раза, затем по 4 мг/кг 2 р/сутки. Дети с 2 до 12 лет: в/в в 1-е сутки 9 мг/кг 2 р/сутки, затем 8 мг/кг 2 р/сутки	Да	Препарат выбора для лечения аспергиллеза. ИК, вызванный чувствительными к вориконазолу <i>Candida spp.</i> , менингит и эндофтальмит, де-эскалационная терапия
Изавуконазол	Взрослые: в/в в 1–2-е сутки 200 мг 3 раза, затем 200 мг/сутки	Нет	Препарат выбора для терапии аспергиллеза. Лечение мукормикоза при невозможности или неэффективности применения липидных форм амфотерицина В, а также после стабилизации состояния пациента
Флуконазол	Взрослые: в/в или перорально в 1-е сутки 12 мг/кг, затем 6 мг/кг в сутки. Дети: в/в или перорально в 1-е сутки 12 мг/кг, затем 6 мг/кг в сутки	Да	Клинически стабильный пациент, возбудитель – <i>C. albicans</i> или другие чувствительные к флуконазолу <i>Candida spp.</i> , менингит и эндофтальмит, деэскалационная терапия
Липосомальный амфотерицин В	Взрослые: в/в 3–10 мг/кг/сутки. Дети старше 1 месяца: в/в 3–10 мг/кг/сутки	Да	Препарат выбора для лечения мукормикоза. Лечение ИК, ИА – при неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов, вориконазола и изавуконазола
Липидный комплекс амфотерицина В	Взрослые: в/в 5 мг/кг/сутки. Дети: в/в 5 мг/кг/сутки	Да	Препарат выбора для лечения мукормикоза. Лечение ИК, ИА при неэффективности, токсичности или недоступности эхинокандинов, вориконазола и изавуконазола

ленной терапии всех вариантов ИК, кроме менингита и эндофтальмита. Триазольные ЛС (вориконазол, флуконазол) можно назначать только в случае выделения чувствительного к препарату возбудителя ИК при стабильном состоянии пациента, а также для лечения кандидозного менингита и эндофтальмита. Кроме того, вориконазол и флуконазол используют для деэскалационной терапии после стабилизации больного на фоне применения эхинокандина. Липосомальный амфотерицин В и липидный комплекс амфотерицина В применяют при неэффективности, непереносимости или недоступности эхинокандинов. Амфотерицин В, позаконазол и итраконазол не рекомендованы для лечения ИК (табл. 8) [3, 57].

8.2. Диагностика и лечение инвазивного аспергиллеза

Инвазивный аспергиллез (ИА), обусловленная *Aspergillus spp.* инфекция, становится все более распространенным в ОРИТ. В зависимости от профиля отделения и фонового заболевания у пациента, частота его может составлять 0,5–20%. Кроме того, ИА – хорошо известное осложнение интенсивной цитостатической и иммуносупрессивной терапии, а также трансплантации органов и тканей.

Aspergillus spp. – повсеместно распространенные многоклеточные нитчатые грибы, которые образуют септированные гифы диаметром 2,5–4,5 мкм,

дихотомически (Y-образно) ветвящиеся под острым углом. Основные возбудители ИА в ОРИТ: *A. fumigatus* (50–70%), *A. flavus* (10–20%) и *A. niger* (10–20%); другие (*A. terreus*, *A. nidulans* и пр.) встречаются реже. Возбудители ИА чувствительны к вориконазолу, изавуконазолу, позаконазолу, анидулафунгину, каспофунгину и микафунгину, резистентны к флуконазолу. *A. fumigatus* и *A. niger* чувствительны к амфотерицину В, а *A. flavus*, *A. terreus* и *A. nidulans* могут быть резистентны.

Факторы риска развития ИА у больных в ОРИТ:

- применение системных глюкокортикостероидов, иммуносупрессоров до и во время ОРИТ;
- тяжелые респираторные вирусные инфекции (грипп, COVID-19);
- ХОБЛ;
- онкологические заболевания вне ремиссии;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- хроническая печеночная недостаточность;
- нейтропения $\leq 0,5 \cdot 10^9$ /л и/или лимфоцитопения $\leq 1,0 \cdot 10^9$ /л;
- использование экстракорпоральной мембранной оксигенации.

Внутрибольничные вспышки ИА могут быть связаны с высокой концентрацией конидий *Aspergillus spp.* в воздухе при проведении ремонта, а также поражении этими грибами гипсокартона, системы вентиляции, аппаратов ИВЛ и пр.

Инфицирование пациентов обычно происходит при ингаляции конидий *Aspergillus spp.* с вдыхаемым воздухом, другие пути инфицирования (пищевой, травматическая имплантация возбудителя, при ожогах и пр.) имеют меньшее значение. От человека к человеку ИА не передается.

Первичное поражение легких определяют у 90–100% больных ИА в ОРИТ, придаточных пазух носа – 5–10%. *Aspergillus spp.* ангиотропны, способны проникать в сосуды и вызывать тромбозы. У 5–20% больных ИА в ОРИТ выявляют очаги диссеминации с поражением различных органов, например, головного мозга (4–12%), кожи и подкожной клетчатки, печени, почек и пр.

Клинические признаки ИА у больных в ОРИТ неспецифичны. У большинства пациентов отмечают рефрактерную к антибиотикам лихорадку (65–100%), кашель (65–90%) и нарастание дыхательной недостаточности (65–90%), реже – «плевральные» боли в груди (10–45% или кровохарканье (10–30%). Поэтому ИА часто диагностируют поздно, нередко посмертно. По данным аутопсии, 53–60% случаев ИА у пациентов в ОРИТ не выявляют при жизни, при этом частота недиагностированных случаев ИА значительно выше у негематологических пациентов.

Ранние клинические признаки аспергиллезного риносинусита (повышение температуры тела, односторонние боли в области пораженной придаточной пазухи, появление темного отделяемого из носа) неспецифичны, их часто принимают за проявления бактериальной инфекции. Быстрое прогрессирование процесса приводит к появлению боли в области орбиты глаза и нарушению зрения, а также разрушению твердого и мягкого неба с появлением черных струпьев.

Основными вариантами церебрального аспергиллеза являются абсцесс и кровоизлияние в вещество головного мозга, менингит развивается редко. Клинические проявления (головная боль, головокружение, тошнота и рвота, очаговые неврологические симптомы и нарушение сознания) неспецифичны. Летальность при ИА у больных в ОРИТ составляет 50–70%.

Диагностика. У больных с факторами риска, ИА следует исключить при лихорадке, рефрактерной к адекватной антибактериальной терапии ≥ 3 дней, или новом эпизоде лихорадки после нормализации температуры тела ≥ 2 дней, нарастании дыхательной недостаточности, а также появлении кровохарканья, боли в груди или шума трения плевры. При ИА при КТ или рентгенографии легких выявляют двусторонние (80–90%) или односторонние очаги консолидации (70–85%) или деструкции (10–50%), а также гидроторакс (20–25%). При наличии указанных клинических и радиологических признаков ИА показана бронхоскопия с получением бронхоскопического лаважа (БАЛ) из пораженного сегмента. Если пациенту обеспечивают респираторную поддержку через интубационную трубку, возможно

повторное получение трахеального аспирата (ТА) или небронхоскопического лаважа (НБЛ).

Микробиологическое исследование БАЛ, НБЛ или ТА должно включать тест на галактоманнан, микроскопию с окраской калькофлуором белым, и посев на среду Сабуро. У больных без нейтропении тест на галактоманнан в сыворотке крови отличается высокой специфичностью, но низкой чувствительностью.

Диагноз ИА устанавливают при наличии клинических и радиологических признаков, положительных результатов теста на галактоманнан (сыворотка крови – индекс оптической плотности (ИОП) $> 0,5$, БАЛ – ИОП $> 1,0$, НБЛ или ТА – ИОП $> 1,0$ при повторном определении), микроскопии и посева БАЛ, НБЛ или ТА, а также при гистологическом исследовании и/или посевах материала из очагов поражения. Даже при диссеминированном ИА возбудителя очень редко выделяют при посеве крови.

У больных в ОРИТ достаточно часто (20–30%) выявляют сочетание ИА с другими инвазивными микозами (пневмоцистная пневмония, ИК, мукормикоз и пр.).

Лечение (см. табл. 8) ИА состоит из антифунгальной терапии, устранения или снижения выраженности факторов риска и хирургического удаления пораженных тканей. Ранняя антифунгальная терапия – обязательное условие успешного лечения ИА. Препараты выбора – вориконазол (в/в 6 мг/кг 2 р/сутки в 1-е сутки, затем 4 мг/кг 2 р/сутки) и изавуконазол (в/в 200 мг 3 р/сутки в 1–2-е сутки, затем 200 мг/сутки). При их использовании следует учитывать межлекарственные взаимодействия. При выраженной дисфункции почек противопоказано в/в введение вориконазола, определение его концентрации в плазме крови повышает эффективность и снижает токсичность. После стабилизации состояния пациента возможно применение этих средств перорально. Альтернативные препараты (липосомальный амфотерицин В в/в 3 мг/кг/сутки, липидный комплекс амфотерицина В в/в 5 мг/кг/сутки и каспофунгин в/в 70 мг в 1-й день, затем 50 мг/сутки) назначают при невозможности применения вориконазола или изавуконазола. Оценка эффективности стартовой терапии следует провести в течение первой недели лечения. При отсутствии убедительных клинических и КТ признаков эффективности следует перейти на альтернативные препараты. Комбинации антимикотиков в начале лечения обычно не используют, их применение возможно при неэффективности стартовой терапии и сочетанных микозах. Продолжительность противогрибковой терапии – 4–6 недель.

Устранение или снижение выраженности факторов риска достигается успешным лечением основного заболевания, а также отменой или снижением дозы стероидов или иммуносупрессоров.

Хирургическое лечение. Основное показание для лобэктомии или резекции пораженного участка легкого – высокий риск легочного кровотечения (выра-

Таблица 9. Критерии качества оказания помощи с использованием лекарственных средств для лечения инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами

Table 9. Criteria for the quality of care using drugs for the treatment of infections caused by polyresistant microorganisms

Критерии качества	Оценка выполнения
Наличие в медицинской документации обоснования для проведения антимикробной терапии: инфекция, вызванная условно-патогенными микроорганизмами, вынесенная в основной или сопутствующий диагноз или осложнение с соответствующим кодом МКБ	Да/Нет
Наличие результатов микробиологического исследования биологического материала из очага инфекции с выделением как минимум одного из полирезистентных возбудителей и определением чувствительности возбудителя к АМП	Да/Нет
Определена продукция карбапенемаз при выявлении карбапенеморезистентных штаммов <i>Enterobacterales</i>	Да/Нет
Проведена коррекция антимикробной терапии (при необходимости) с учетом результатов бактериологического исследования	Да/Нет
При выявлении полирезистентных бактерий и грибов режимы антимикробной терапии назначены в соответствии с данными методическими рекомендациями	Да/Нет
Проведена коррекция дозы антибактериальных препаратов системного действия с учетом тяжести состояния больного (при необходимости)	Да/Нет
Проведена ежедневная оценка эффективности антимикробной терапии	Да/Нет

женное кровохаркание, расположение очагов поражения вблизи крупных сосудов). При аспергиллезе ЦНС удаление или дренирование очага поражения повышает вероятность выживания больного. Кроме того, получение материала из очага поражения может способствовать установлению диагноза [74].

8.3. Диагностика и лечение мукомикоза

Во время пандемии COVID-19 значительно увеличилась частота мукомикоза, который до этого диагностировали преимущественно у онкогематологических больных. При COVID-19 мукомикоз возникает реже (0,5–1,5% у пациентов в ОРИТ), чем ИА и ИК. Возбудители мукомикоза (*Rhizopus spp.*, *Lichthemia spp.*, *Mucor spp.* и пр.) чувствительны *in vitro* только к амфотерицину В, изавуконазолу и позаконазолу, устойчивы к остальным доступным противогрибковым препаратам. Летальность при COVID-ассоциированном мукомикозе составляет около 50%. Основные фоновые заболевания при развитии у пациентов с COVID-19 и мукомикозом – сахарный диабет, гематологические и онкологические болезни. Факторы риска развития мукомикоза при COVID-19 – применение высоких доз глюкокортикостероидов, использование биологических иммуносупрессоров, длительная лимфопения, декомпенсированный сахарный диабет. Для «ковидного» мукомикоза характерно поражение околоносовых пазух с очень быстрым развитием диссеминации, с частым поражением ЦНС, органов зрения и легких.

Мукомикоз следует исключить у больных COVID-19 с указанными факторами риска при появлении симптомов синусита, болей в области околоносовых пазух и орбиты, нарушении зрения и пр. При диагностике мукомикоза важна компьютерная томография не только пораженного органа (околоносовых пазух), но и КТ легких и брюшной полости. Диагноз подтверждают выявлением мукомицетов при микроскопии, посеве и гистологическом исследовании материала из очага поражения. Исследование биоптата более информативно, чем аспирата. При микроскопии полученного

материала следует использовать калькофлуор белый. Гифы мукомицетов несептированные, диаметр 6–25 мкм, число ветвлений более 45. При выделении возбудителя мукомицета в культуре показано определение рода. При гистологическом исследовании следует использовать окраски по Грокотту, гематоксилин-эозин и PAS. Определение диаметра гиф позволяет дифференцировать возбудителей мукомикоза (6–25 мкм) и аспергиллеза (3–5 мкм).

Для стартового лечения мукомикоза используют липосомальный амфотерицин В (в/в 5–10 мг/кг/сутки) или липидный комплекс амфотерицина В (5 мг/кг/сутки). Амфотерицин В деоксихолат (1,0–1,5 мг/кг/сутки) менее эффективен и более токсичен; его применение возможно только при отсутствии липидных форм препарата. Изавуконазол или позаконазол назначают при невозможности (почечная недостаточность и пр.) или неэффективности применения указанных форм амфотерицина В, а также после стабилизации состояния пациента. Важные условия успешного лечения – хирургическое удаление пораженных тканей, стабилизация фоновых заболеваний и уменьшение степени иммуносупрессии (отмена или снижение дозы глюкокортикостероидов и пр.) [29].

9. Критерии качества оказания помощи с использованием лекарственных средств для лечения инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами

Компенсация затрат, которые несут медицинские организации при проведении антимикробной терапии инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, осуществляется за счет средств ОМС (КСГ St 36.013 – St 36.015). Во избежание отказа в оплате таких случаев следует не только обоснованно подходить к определению тактики и стратегии антимикробной терапии, но и фиксировать принимаемые решения в медицинской документации, ориентируясь на критерии качества, представленные в табл. 9.

Конфликт интересов. Все члены рабочей группы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.
Conflict of Interests. All members of the working group declare that they have no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

- Белобородов В. Б., Голощапов О. В., Гусаров В. Г. и др. Методические рекомендации «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – Т. 19, № 2. – С. 84–114. <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114>.
- Белоцерковский Б. З., Круглов А. Н., Ни О. Г. и др. Этиологическая структура инфекций у пациентов отделения реанимации хирургического профиля в постковидную эпоху // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2024. – Т. 26, № 2. – С. 124–140. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.2.124-140>.
- Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии: Российские рекомендации / Отв. ред. Н. Н. Клишко. – 2-е изд. доп. и перераб. – М.: Фармтек, 2015. – 96 С.
- Карпов О. Э., Гусаров В. Г., Замятин М. Н. и др. Управление антибиотикорезистентностью в стационаре: современные реалии и перспективы // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2020. – Т. 22. – № 4. – С. 277–286. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.4.277-286>.
- Найговзина Н. В., Попова А. Ю., Бирюкова Е. Е. и др. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Российской Федерации // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. – 2018. – № 1. – С. 17–26. <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2018-00002>.
- Определение чувствительности к антимикробным препаратам. Клинические рекомендации // Интернет-портал главного внештатного специалиста Минздрава России по клинической микробиологии и антимикробной резистентности. URL: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf> (дата обращения: 20.02.25).
- План мероприятий на 2019 – 2024 годы по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 30 марта 2019 г. № 604-р. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266> (дата обращения: 20.02.25).
- Попов Д. А. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2019. – Т. 21. – № 2. – С. 125–133. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.125-133>.
- Практическое руководство по мониторингу антибиотикорезистентности с использованием платформы AMRcloud». URL: <https://monitoring.amrcloud.net/docs> (дата обращения: 20.02.25).
- 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 и др. – М.: Издательство «Перо», 2018. – 156 С. URL: <http://antimicrob.net/wp-content/uploads/skat.pdf> (дата обращения: 20.02.25).
- Рогачева Ю. А., Попова М. О., Синяев А. А. и др. Колонизация нестерильных сайтов грамотрицательными бактериями с множественной лекарственной устойчивостью и ее роль в развитии инфекций кровотока у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 375–382. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.4.375-382>.
- Аналитический отчет Методического верификационного центра по вопросам антимикробной резистентности «Состояние антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей инфекций в Российской Федерации», 2024 г. URL: https://www.antibiotic.ru/files/406/analiticheskij_otchet_202.pdf (дата обращения: 20.02.25).
- Сепсис у детей с онкологическими заболеваниями: учебно-методическое пособие / Н. В. Матинян, Н. Ю. Епифанова, Т. В. Горбунова и др. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2023. – 48 С. <https://doi.org/10.33029/9704-7973-5-SCC-2023-1-48>.
- Эйделштейн М. В., Шайдуллина Э. Р., Иванчик Н. В. и др. Антибиотикорезистентность клинических изолятов *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 67–78. <http://dx.doi.org/10.36488/cmasc.2024.1.67-78>.
- Beloborodov V. B., Goloshchapov O. V., Gusarov V. G. et al. Methodological recommendations “Diagnosis and antimicrobial therapy of infections caused by multidrug-resistant strains of microorganisms” (update 2022). *Bulletin of Anesthesiology and Reanimatology*, 2022, vol. 19, no. 2, pp. 84–114. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114>.
- Belotserkovsky B. Z., Kruglov A. N., Ni O. G. et al. Etiologic structure of infections in surgical intensive care unit patients in the post-cohort era. (In Russ.). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2024, vol. 26, no. 2, pp. 124–140. <https://doi.org/10.36488/cmasc.2024.2.124-140>.
- Diagnosis and treatment of mycoses in intensive care units: Russian recommendations / eds by N. N. Klimko. 2nd ed. supplement and revision. *Moscow, Pharmtek*, 2015, 96 p. (In Russ.).
- Karpov O. E., Gusarov V. G., Zamyatin M. N. et al. Management of antibiotic resistance in the hospital: current realities and prospects. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2020, vol. 22, no. 4, pp. 277–286. (In Russ.). <https://doi.org/10.36488/cmasc.2020.4.277-286>.
- Naygovzina N. V., Popova A. Yu. E. et al. Optimization of the system of measures to control and prevent infections associated with the provision of medical care in the Russian Federation. *ORGZDRAV: News. Opinions. Training. Vestnik VSHOUZ*, 2018, no. 1, pp. 17–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2411-8621-2018-00002>.
- Determination of sensitivity to antimicrobial agents. Clinical recommendations. *Internet-portal of the chief freelance specialist of the Ministry of Health of Russia on clinical microbiology and antimicrobial resistance*. URL: <https://www.antibiotic.ru/files/321/clrec-dsma2021.pdf> (accessed: 20.02.25). (In Russ.).
- Action Plan for 2019–2024 for the implementation of the Strategy for the Prevention of the Spread of Antimicrobial Resistance in the Russian Federation for the period until 2030. Approved by the Order of the Government of the Russian Federation No. 604-r dated March 30, 2019. URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266> (accessed: 20.02.25). (In Russ.).
- Popov D. A. Comparative characteristics of modern methods of determination of carbapenemase production. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2019, vol. 21, no. 2, pp. 125–133. (In Russ.). <https://doi.org/10.36488/cmasc.2019.2.125-133>.
- A practical guide to antibiotic resistance monitoring using the AMRcloud platform”. URL: <https://monitoring.amrcloud.net/docs> (accessed: 20.02.25). (In Russ.).
- SCAT program (Strategy for Control of Antimicrobial Therapy) in inpatient care: Russian clinical recommendations / eds by S. V. Yakovlev, N. I. Briko, S. V. Sidorenko et al. *Moscow, Pero Publishing House*, 2018, 156 P. URL: <http://antimicrob.net/wp-content/uploads/skat.pdf> (accessed: 20.02.25). (In Russ.).
- Rogacheva Y. A., Popova M. O., Sinyayev A. A. et al. Colonization of non-sterile sites by multidrug-resistant Gram-negative bacteria and its role in the development of bloodstream infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2022, vol. 24, no. 4, pp. 375–382. (In Russ.). <https://doi.org/10.36488/cmasc.2022.4.375-382>.
- Analytical report of the Methodological Verification Center on antimicrobial resistance “State of antibiotic resistance of bacterial pathogens in the Russian Federation”, 2024. URL: https://www.antibiotic.ru/files/406/analiticheskij_otchet_202.pdf (accessed: 20.02.25). (In Russ.).
- Sepsis in children with oncologic diseases: educational manual / N. V. Matinyan, N. Y. Epifanova, T. V. Gorbunova et al. *Moscow, GEOTAR-Media*, 2023, 48 P. <https://doi.org/10.33029/9704-7973-5-SCC-2023-1-48>. (In Russ.).
- Eidelstein M. V., Shaidullina E. R., Ivanchik N. V. et al. Antibiotic resistance of clinical isolates of *Klebsiella pneumoniae* and *Escherichia coli* in Russian hospitals: results of a multicenter epidemiological study. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*, 2024, vol. 26, no. 1, pp. 67–78. (In Russ.). <http://dx.doi.org/10.36488/cmasc.2024.1.67-78>.

15. Штейнберг Л. Л., Упницкий А. А., Белоусов Ю. Б. Особенности применения карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии // Лечебное дело. – 2014. – № 1. – С. 27–32. <https://med-click.ru/uploads/files/docs/osobennosti-primeneniya-karbapenemov-v-lechenii-nozokomialnoy-pnevmonii.pdf> (дата обращения: 20.02.25).
15. Shteinberg L. L., Upnitsky A. A., Belousov Y. B. Features of the use of carbapenems in the treatment of nosocomial pneumonia. *Medical Business*, 2014, no. 1, pp. 27–32. <https://med-click.ru/uploads/files/docs/osobennosti-primeneniya-karbapenemov-v-lechenii-nozokomialnoy-pnevmonii.pdf> (accessed: 20.02.25). (In Russ.).
16. Яковлев С. В., Суворова М. П., Белобородов В. Б. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т. 61. – С. 5–6.
16. Yakovlev S. V., Suvorova M. P., Beloborodov V. B. et al. Prevalence and clinical significance of nosocomial infections in Russian medical institutions: ERGINI study. *Antibiotics and Chemotherapy*, 2016, vol. 61, pp. 5–6. (In Russ.).
17. URL: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/669/669?locale=ru_RU (дата обращения: 20.02.25).
17. URL: https://www.antibiotics-chemotherapy.ru/jour/article/view/669/669?locale=ru_RU (accessed 20.02.25).
18. Aaftab G. P., Patil A. B., Medegar S. Multivariate analysis of risk factors for ESBL and AmpC producing *Esche-richia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a Tertiary Care Hospital in Karnataka: A case control study // Indian Journal of Microbiology Research. – 2018. – Vol. 5, № 1. – P. 1–6. <https://doi.org/10.18231/2394-5478.2018.0001>.
18. Aaftab G. P., Patil A. B., Medegar S. Multivariate analysis of risk factors for ESBL and AmpC producing *Esche-richia coli* and *Klebsiella pneumoniae* at a Tertiary Care Hospital in Karnataka: A case control study. *Indian Journal of Microbiology Research*, 2018, vol. 5, no. 1, pp. 1–6. <https://doi.org/10.18231/2394-5478.2018.0001>.
19. Aloush V., Navon-Venezia, S., Seigman-Igra Y. et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 2006. – Vol. 50, № 1. – P. 43–48. <https://doi.org/10.1128/aac.50.1.43-48.2006>.
19. Aloush V., Navon-Venezia, S., Seigman-Igra Y. et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2006, vol. 50, no. 1, pp. 43–48. <https://doi.org/10.1128/aac.50.1.43-48.2006>.
20. Ashley C., Dunleavy A. The renal drug handbook: the ultimate prescribing guide for renal practitioners. 5th edition. – CRC Press Taylor & Francis Group, 2019 Paperback. – 1108 pp. <https://doi.org/10.1201/9780429464018>.
20. Ashley C., Dunleavy A. The renal drug handbook: the ultimate prescribing guide for renal practitioners. 5th edition, *CRC Press Taylor & Francis Group*, 2019 Paperback, 1108 pp. <https://doi.org/10.1201/9780429464018>.
21. Barbier F., Hraiech S., Kernéis S. et al. Rationale and evidence for the use of new beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations and cefiderocol in critically ill patients // Ann. Intensive Care. – 2023. – Vol. 13, № 65. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01153-6>.
21. Barbier F., Hraiech S., Kernéis S. et al. Rationale and evidence for the use of new beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations and cefiderocol in critically ill patients. *Ann. Intensive Care*, 2023, vol. 13, no. 65. <https://doi.org/10.1186/s13613-023-01153-6>.
22. Baptista L., Moura I., Silva C. M. et al. What is new in augmented renal clearance in septic patients // Curr Infect Dis Rep. – 2023. – № 25. – P. 255–272. <https://doi.org/10.1007/s11908-023-00816-6>.
22. Baptista L., Moura I., Silva C. M. et al. What is new in augmented renal clearance in septic patients. *Curr Infect Dis Rep*, 2023, no. 25, pp. 255–272. <https://doi.org/10.1007/s11908-023-00816-6>.
23. Bassetti M., Righi E. New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of gram-negative bacterial infections // Current opinion in critical care. – 2015. – Vol. 21, № 5. – P. 402–411. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000235>.
23. Bassetti M., Righi E. New antibiotics and antimicrobial combination therapy for the treatment of gram-negative bacterial infections. *Current opinion in critical care*, 2015, vol. 21, no. 5, pp. 402–411. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000235>.
24. Bassetti M., Righi E., Carnelutti A. Bloodstream infections in the intensive care unit // Virulence. – 2016. – Vol. 7, № 3. – P. 267–279. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1134072>.
24. Bassetti M., Righi E., Carnelutti A. Bloodstream infections in the intensive care unit. *Virulence*, 2016, vol. 7, no. 3, pp. 267–279. <https://doi.org/10.1080/21505594.2015.1134072>.
25. Bush K., Jacoby G. A., Medeiros A. A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure // Antimicrobial agents and chemotherapy. – 1995. – Vol. 39, № 6. – P. 1211–1233. <https://doi.org/10.1128/aac.39.6.1211>.
25. Bush K., Jacoby G. A., Medeiros A. A. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 1995, vol. 39, no. 6, pp. 1211–1233. <https://doi.org/10.1128/aac.39.6.1211>.
26. Callejo-Torre F., Bouza J. M. E., Astigarraga P. O. et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation or infection in intensive care units and their reliability for predicting MRSA on ICU admission // Europe. – 2016. – Vol. 5. – P. 1–9. PMID: 27668900.
26. Callejo-Torre F., Bouza J. M. E., Astigarraga P. O. et al. Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation or infection in intensive care units and their reliability for predicting MRSA on ICU admission. *Europe*, 2016, vol. 5, pp. 1–9. PMID: 27668900.
27. Cao B., Wang H., Sun H. et al. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections // Journal of Hospital Infection. – 2004. – Vol. 57, № 2. – P. 112–118. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.03.021>.
27. Cao B., Wang H., Sun H. et al. Risk factors and clinical outcomes of nosocomial multi-drug resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Journal of Hospital Infection*, 2004, vol. 57, no. 2, pp. 112–118. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2004.03.021>.
28. Cattaneo C., di Blasi R., Skert C. et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria // Ann Hematol. – 2018. – Vol. 97, № 9. – P. 1717–1726. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3341-6>.
28. Cattaneo C., di Blasi R., Skert C. et al. Bloodstream infections in haematological cancer patients colonized by multidrug-resistant bacteria. *Ann Hematol*, 2018, vol. 97, no. 9, pp. 1717–1726. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3341-6>.
29. Chauzy A., Gregoire N., Ferrandière M. et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic study suggests continuous infusion of ceftaroline daily dose in ventilated critical care patients with early-onset pneumonia and augmented renal clearance // Journal of Antimicrobial Chemotherapy. – 2022. – Vol. 77, № 11. – P. 3173–3179. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac299>.
29. Chauzy A., Gregoire N., Ferrandière M. et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic study suggests continuous infusion of ceftaroline daily dose in ventilated critical care patients with early-onset pneumonia and augmented renal clearance. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2022, vol. 77, no. 11, pp. 3173–3179. <https://doi.org/10.1093/jac/dkac299>.
30. Cornely O., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D. et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium // The Lancet Infect Dis. – 2019. – Vol. 12. – P. 405–421. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30312-3).
30. Cornely O., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D. et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: An initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *The Lancet Infect Dis*, 2019, vol. 12, pp. 405–421. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30312-3).
31. De Pascale G., Montini L., Pennisi M. A. et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria // Critical Care. – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 90. <https://doi.org/10.1186/cc13858>.
31. De Pascale G., Montini L., Pennisi M. A. et al. High dose tigecycline in critically ill patients with severe infections due to multidrug-resistant bacteria. *Critical Care*, 2014, vol. 18, no. 3, pp. 90. <https://doi.org/10.1186/cc13858>.
32. Dellit T. H., Owens R. C., McGowan J. E. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship // Clinical Infectious Diseases. – 2007. – Vol. 44, № 2. – P. 159–177. <https://doi.org/10.1086/510393>.
32. Dellit T. H., Owens R. C., McGowan J. E. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. *Clinical Infectious Diseases*, 2007, vol. 44, no. 2, pp. 159–177. <https://doi.org/10.1086/510393>.
33. Diao H., Lu G., Zhang Y. et al. Risk factors for multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection of patients admitted
33. Diao H., Lu G., Zhang Y. et al. Risk factors for multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection of patients admitted

- in ICU: a systematic review and meta-analysis // *Journal of Hospital Infection*. – 2024. – Vol. 149. – P. 77–87. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2024.04.013>.
34. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC; 2024.
 35. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2021 // *Intensive Care Med*. – 2021. – Vol. 47, № 11. – P. 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
 36. Duin D., Arias C. A., Komarow L. et al. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacterales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study // *The Lancet Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 20, № 6. – P. 731–741. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(19\)30755-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30755-8).
 37. European Centres for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011> (дата обращения: 20.02.25).
 38. Falcone M., Russo A., Venditti M. et al. Considerations for higher doses of daptomycin in critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia // *Clinical infectious diseases*. – 2013. – Vol. 57, № 11. – P. 1568–1576. <https://doi.org/10.1093/cid/cit582>.
 39. Gazin M., Lammens C., Goossens H. et al. Evaluation of GeneOhm VanR and Xpert vanA/vanB molecular as-says for the rapid detection of vancomycin-resistant enterococci // *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*. – 2012. – Vol. 31, № 3. – P. 273–276. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1306-y>.
 40. Ghibu L., Miftode E., Teodor A. et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections, resistant to carbapenem // *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*. – 2010. – Vol. 114, № 4. – P. 1012–1016. PMID: 21500452.
 41. Giske C. G., Gezelius L., Samuelsen O. et al. A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo- β -lactamases and KPC in *Klebsiella pneumoniae* with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin // *Clinical microbiology and infection*. – 2011. – Vol. 17, № 4. – P. 552–556. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03294.x>.
 42. Gniadkowski M. Evolution of extended-spectrum β -lactamases by mutation // *Clinical microbiology and infection*. – 2008. – Vol. 14. – P. 11–32. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01854.x>.
 43. Gomez F., Veita J., Laudanski K. Antibiotics and ECMO in the Adult Population – Persistent Challenges and Practical Guides // *Antibiotics*. – 2022. – Vol. 11, № 3. – P. 338. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030338>.
 44. Goyal D., Dean N., Neill S. et al. Risk factors for community-acquired extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae infections – a retrospective study of symptomatic urinary tract infections // *Open forum infectious diseases*. – US: Oxford University Press, 2019. – Vol. 6, № 2. – ofy357. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy357>.
 45. Grabein B., Graninger W., Baño J. et al. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2017. – Vol. 23. – № 6. – P. 363–372. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.12.005>.
 46. Grewal A., Thabet P., Dubinsky S. et al. Antimicrobial pharmacokinetics and dosing in critically ill adults receiving prolonged intermittent renal replacement therapy: A systematic review // *Pharmacotherapy*. – 2023. – Vol. 43. – P. 1206–1220. <https://doi.org/10.1002/phar.2861>.
 47. Greissl C., Saleh A., Hamprecht A. Rapid detection of OXA-48-like, KPC, NDM, and VIM carbapenemases in Enterobacterales by a new multiplex immunochromatographic test // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 38, № 2. – P. 331–335. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3432-2>.
 48. Haley C. C., Mittal D., LaViolette A. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection or colonization present at hospital admission: multivariable risk factor screening to increase efficiency of surveillance culturing // *Journal of clinical microbiology*. – 2007. – Vol. 45, № 9. – P. 3031–3038. <https://doi.org/10.1128/JCM.00315-07>.
 49. Hahn J., Choi J. H., Chang M. J. Pharmacokinetic changes of antibiotic, antiviral, antituberculosis and antifungal agents during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adult patients // *J Clin Pharm Ther*. – 2017. – Vol. 42, № 6. – P. 661–671. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12636>.
 50. Hovan M. R., Narayanan N., Cedarbaum V. et al. Comparing mortality in patients with carbapenemase-producing carbapenem resistant enterobacterales and non-carbapenemase-producing carbapenem resistant enterobacterales in ICU: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Hospital Infection*, 2024, vol. 149, pp. 77–87. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2024.04.013>.
 34. European Centre for Disease Prevention and Control. Point prevalence survey of healthcare associated infections and antimicrobial use in European acute care hospitals. Stockholm: ECDC, 2024.
 35. Evans L., Rhodes A., Alhazzani W. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2021. *Intensive Care Med*, 2021, vol. 47, no. 11, pp. 1181–1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
 36. Duin D., Arias C. A., Komarow L. et al. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacterales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2020, vol. 20, no. 6, pp. 731–741. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(19\)30755-8](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(19)30755-8).
 37. European Centres for Disease Prevention and Control (ECDC). Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2011. Annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). URL: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011> (accessed: 20.02.25).
 38. Falcone M., Russo A., Venditti M. et al. Considerations for higher doses of daptomycin in critically ill patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clinical infectious diseases*, 2013, vol. 57, no. 11, pp. 1568–1576. <https://doi.org/10.1093/cid/cit582>.
 39. Gazin M., Lammens C., Goossens H. et al. Evaluation of GeneOhm VanR and Xpert vanA/vanB molecular as-says for the rapid detection of vancomycin-resistant enterococci. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 2012, vol. 31, no. 3, pp. 273–276. <https://doi.org/10.1007/s10096-011-1306-y>.
 40. Ghibu L., Miftode E., Teodor A. et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections, resistant to carbapenem. *Revista medico-chirurgicala a Societatii de Medici si Naturalisti din Iasi*, 2010, vol. 114, no. 4, pp. 1012–1016. PMID: 21500452.
 41. Giske C. G., Gezelius L., Samuelsen O. et al. A sensitive and specific phenotypic assay for detection of metallo- β -lactamases and KPC in *Klebsiella pneumoniae* with the use of meropenem disks supplemented with aminophenylboronic acid, dipicolinic acid and cloxacillin. *Clinical microbiology and infection*, 2011, vol. 17, no. 4, pp. 552–556. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03294.x>.
 42. Gniadkowski M. Evolution of extended-spectrum β -lactamases by mutation. *Clinical microbiology and infection*, 2008, vol. 14, pp. 11–32. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2007.01854.x>.
 43. Gomez F., Veita J., Laudanski K. Antibiotics and ECMO in the Adult Population – Persistent Challenges and Practical Guides. *Antibiotics*, 2022, vol. 11, no. 3, pp. 338. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030338>.
 44. Goyal D., Dean N., Neill S. et al. Risk factors for community-acquired extended-spectrum beta-lactamase-producing enterobacteriaceae infections – a retrospective study of symptomatic urinary tract infections. *Open forum infectious diseases*, US: Oxford University Press, 2019, vol. 6, no. 2, ofy357. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy357>.
 45. Grabein B., Graninger W., Baño J. et al. Intravenous fosfomycin-back to the future. Systematic review and meta-analysis of the clinical literature. *Clinical Microbiology and Infection*, 2017, vol. 23, no. 6, pp. 363–372. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2016.12.005>.
 46. Grewal A., Thabet P., Dubinsky S. et al. Antimicrobial pharmacokinetics and dosing in critically ill adults receiving prolonged intermittent renal replacement therapy: A systematic review. *Pharmacotherapy*, 2023, vol. 43, pp. 1206–1220. <https://doi.org/10.1002/phar.2861>.
 47. Greissl C., Saleh A., Hamprecht A. Rapid detection of OXA-48-like, KPC, NDM, and VIM carbapenemases in Enterobacterales by a new multiplex immunochromatographic test. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2019, vol. 38, no. 2, pp. 331–335. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3432-2>.
 48. Haley C. C., Mittal D., LaViolette A. et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection or colonization present at hospital admission: multivariable risk factor screening to increase efficiency of surveillance culturing. *Journal of clinical microbiology*, 2007, vol. 45, no. 9, pp. 3031–3038. <https://doi.org/10.1128/JCM.00315-07>.
 49. Hahn J., Choi J. H., Chang M. J. Pharmacokinetic changes of antibiotic, antiviral, antituberculosis and antifungal agents during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill adult patients. *J Clin Pharm Ther*, 2017, vol. 42, no. 6, pp. 661–671. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12636>.
 50. Hovan M. R., Narayanan N., Cedarbaum V. et al. Comparing mortality in patients with carbapenemase-producing carbapenem resistant enterobacterales and non-carbapenemase-producing carbapenem resistant enterobacterales

- bacteremia // *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. – 2021. – Vol. 101, № 4. – P. 115505. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2021.115505>.
51. Kao K. C., Chen C. B., Hu H. C. et al. Risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and correlation with nasal colonization based on molecular genotyping in medical intensive care units: a prospective observational study // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94, № 28. – P. 1100. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001100>.
 52. Kanji S., Roger C., Taccone F. S., Muller L. Practical considerations for individualizing drug dosing in critically ill adults receiving renal replacement therapy // *Pharmacotherapy*. – 2023. – № 43. – P. 1194–1205. <https://doi.org/10.1002/phar.2858>.
 53. Kim M., Mahmood M., Estes L. L. et al. A narrative review on antimicrobial dosing in adult critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation // *Crit Care*. – 2024. – Vol. 28, № 1. – P. 326. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05101-z>.
 54. Mathur S., Jackson C., Urus H. et al. A comparison of five paediatric dosing guidelines for antibiotics // *Bull World Health Organ*. – 2020. – Vol. 98, № 6. – P. 406–412F. <https://doi.org/10.2471/blt.19.234310>.
 55. Merchant S., Proudfoot E. M., Quadri H. N. et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections in Asia-Pacific and consequences of inappropriate initial antimicrobial therapy: A systematic literature review and meta-analysis // *Journal of global antimicrobial resistance*. – 2018. – Vol. 14. – P. 33–44. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.02.005>.
 56. Nicolas-Chanoine M. H., Vigan M., Laouenan C. et al. Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a French case-control study // *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. – 2019. – Vol. 38, № 2. – P. 383–393. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3438-9>.
 57. Ohmagari N., Hanna H., Graviss L. et al. Risk factors for infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cancer // *Cancer*. – 2005. – Vol. 104, № 1. – P. 205–212. <https://doi.org/10.1002/cncr.21115>.
 58. Pappas P. G., Kauffman C. A., Andes D. R. et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America // *Clinical Infectious Diseases*. – 2016. – Vol. 62, e1–50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>.
 59. Paul M., Carrara E., Retamar P. 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) // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2022. – Vol. 28, № 4. – P. 52–547. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>.
 60. Plattee T. N., Stuart J. C., Voets G. M. et al. Evaluation of a commercial microarray as a confirmation test for the presence of extended-spectrum β -lactamases in isolates from the routine clinical setting // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2011. – Vol. 17, № 9. – P. 1435–1438. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03567.x>.
 61. Pistolesi V., Morabito S., Di Mario F. et al. A guide to understanding anti-microbial drug dosing in critically ill patients on renal replacement therapy // *Antimicrob Agents Chemother*. – 2019. – Vol. 63, № 8. – P. e00583-19. <https://doi.org/10.1128/aac.00583-19>.
 62. Predic M., Delano J. P., Tremblay E. et al. Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection // *American Journal of Infection Control*. – 2017. – Vol. 45, № 6. – P. S14. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3438-9>.
 63. Queenan A. M., Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases // *Clinical microbiology reviews*. – 2007. – Vol. 20, № 3. – P. 440–458. <https://doi.org/10.1128/cmr.00001-07>.
 64. Red Book. 29 Edition; American Academy of Pediatrics. – 2012. – 1058 pp. ISBN-10: 158110703X. <https://doi.org/10.1542/9781581107357>.
 65. Roberts J. A., Bellomo R., Cotta M. O. et al. Machines that help machines to help patients: optimising antimicrobial dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy using dosing software // *Intensive Care Med*. – 2022. – Vol. 48. – P. 1338–1351. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06847-2>.
 66. Ruiz-Ramos J., Gras-Martín L., Ramírez P. Antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics in critical care: adjusting the dose in extracorporeal circulation and to prevent the genesis of multiresistant bacteria // *Antibiotics*. – 2023. – № 12. – P. 475. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030475>.
 67. Rybak M. J., Pharm D., Le J. et al. Therapeutic monitoring of Vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists // *American Journal of Health-System Pharmacy*. – 2020. – Vol. 77, Is. 11. – P. 835–864. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>.
51. Kao K. C., Chen C. B., Hu H. C. et al. Risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection and correlation with nasal colonization based on molecular genotyping in medical intensive care units: a prospective observational study. *Medicine*, 2015, vol. 94, no. 28, pp. 1100. <https://doi.org/10.1097/md.0000000000001100>.
 52. Kanji S., Roger C., Taccone F. S., Muller L. Practical considerations for individualizing drug dosing in critically ill adults receiving renal replacement therapy. *Pharmacotherapy*, 2023, no. 43, pp. 1194–1205. <https://doi.org/10.1002/phar.2858>.
 53. Kim M., Mahmood M., Estes L. L. et al. A narrative review on antimicrobial dosing in adult critically ill patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*, 2024, vol. 28, no. 1, pp. 326. <https://doi.org/10.1186/s13054-024-05101-z>.
 54. Mathur S., Jackson C., Urus H. et al. A comparison of five paediatric dosing guidelines for antibiotics. *Bull World Health Organ*, 2020, vol. 98, no. 6, pp. 406–412F. <https://doi.org/10.2471/blt.19.234310>.
 55. Merchant S., Proudfoot E. M., Quadri H. N. et al. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* infections in Asia-Pacific and consequences of inappropriate initial antimicrobial therapy: A systematic literature review and meta-analysis. *Journal of global antimicrobial resistance*, 2018, vol. 14, pp. 33–44. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2018.02.005>.
 56. Nicolas-Chanoine M. H., Vigan M., Laouenan C. et al. Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a French case-control study. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2019, vol. 38, no. 2, pp. 383–393. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3438-9>.
 57. Ohmagari N., Hanna H., Graviss L. et al. Risk factors for infections with multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cancer. *Cancer*, 2005, vol. 104, no. 1, pp. 205–212. <https://doi.org/10.1002/cncr.21115>.
 58. Pappas P. G., Kauffman C. A., Andes D. R. et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2016, –vol. 62, e1–50. <https://doi.org/10.1093/cid/civ933>.
 59. Paul M., Carrara E., Retamar P. 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). *Clinical Microbiology and Infection*, 2022, vol. 28, no. 4, pp. 52–547. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.025>.
 60. Plattee T. N., Stuart J. C., Voets G. M. et al. Evaluation of a commercial microarray as a confirmation test for the presence of extended-spectrum β -lactamases in isolates from the routine clinical setting. *Clinical Microbiology and Infection*, 2011, vol. 17, no. 9, pp. 1435–1438. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2011.03567.x>.
 61. Pistolesi V., Morabito S., Di Mario F. et al. A guide to understanding anti-microbial drug dosing in critically ill patients on renal replacement therapy. *Antimicrob Agents Chemother*, 2019, vol. 63, no. 8, pp. e00583-19. <https://doi.org/10.1128/aac.00583-19>.
 62. Predic M., Delano J. P., Tremblay E. et al. Risk factors for carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infection. *American Journal of Infection Control*, 2017, vol. 45, no. 6, pp. S14. <https://doi.org/10.1007/s10096-018-3438-9>.
 63. Queenan A. M., Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. *Clinical microbiology reviews*, 2007, vol. 20, no. 3, pp. 440–458. <https://doi.org/10.1128/cmr.00001-07>.
 64. Red Book. 29 Edition; American Academy of Pediatrics, 2012, 1058 pp. ISBN-10: 158110703X. <https://doi.org/10.1542/9781581107357>.
 65. Roberts J. A., Bellomo R., Cotta M. O. et al. Machines that help machines to help patients: optimising antimicrobial dosing in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation and renal replacement therapy using dosing software. *Intensive Care Med*, 2022, vol. 48, pp. 1338–1351. <https://doi.org/10.1007/s00134-022-06847-2>.
 66. Ruiz-Ramos J., Gras-Martín L., Ramírez P. Antimicrobial pharmacokinetics and pharmacodynamics in critical care: adjusting the dose in extracorporeal circulation and to prevent the genesis of multiresistant bacteria. *Antibiotics*, 2023, no. 12, pp. 475. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030475>.
 67. Rybak M. J., Pharm D., Le J. et al. Therapeutic monitoring of Vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2020, vol. 77, is. 11, pp. 835–864. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxaa036>.

68. Silva C. M., Joˆao Baptista P., Santos I, Martins P. Recommended antibiotic dosage regimens in critically ill patients with augmented renal clearance: A Systematic Review // *International Journal of Antimicrobial Agents*. – 2022. – Vol. 59, № 5. – №106569. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106569>.
69. Sfeir M. M., Hayden J. A., Fauntleroy K. A. et al. EDTA-Modified carbapenem inactivation method: a phenotypic method for detecting metallo- β -lactamase-producing enterobacteriaceae // *Journal of clinical microbiology*. – 2019. – Vol. 57, № 5. – P. e01757–18. <https://doi.org/10.1128/jcm.01757-18>.
70. Sˆoraas A., Sundsfjord A., Sandven I. et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae—a case-control study in a low prevalence country // *PLoS one*. – 2013. – Vol. 8, № 7. – e69581. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069581>.
71. Taccone F. S., Laterre P. F., Spapen H. et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock // *Critical care*. – 2010. – Vol. 14, № 2. – P. R53. <https://doi.org/10.1186/cc8945>.
72. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2014. 44 Edition. – 243 pp. ISBN-10: 1930808801. ISBN-13: 978-1930808782.
73. Tuon F. F., Kruger M., Terreri M. et al. Klebsiella ESBL bacteremia-mortality and risk factors // *Brazilian Journal of Infectious Diseases*. – 2011. – Vol. 15, № 6. – P. 594–598. <https://doi.org/10.1590/s1413-86702011000600016>.
74. Udy A. A., Baptista J. P., Lim N. L. et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations // *Critical care medicine*. – 2014. – Vol. 42, № 3. – P. 520–527. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000029>.
75. Ullmann A. J., Aguado J. M., Arikan-Akdagli S. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline // *Clin Microbiol Infect*. – 2018. – Vol. 24, Suppl 1. – e1–e38. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>.
76. Vading M., Samuelsen Ø., Haldorsen B. et al. Comparison of disk diffusion, Etest and VITEK2 for detection of carbapenemase producing Klebsiella pneumoniae with the EUCAST and CLSI breakpoint systems // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 668–674. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03299.x>.
77. Van der Zwaluw K., de Haan A., Pluister G. N. et al. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods // *PLoS one*. – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0123690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123690>.
78. Van Dijk K., Voets G. M., Scharringa J. et al. A disc diffusion assay for detection of class A, B and OXA-48 carbapenemases in Enterobacteriaceae using phenyl boronic acid, dipicolinic acid and temocillin // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 345–349. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12322>.
79. Wener K. M., Schechner V., Gold H. S. et al. Treatment with fluoroquinolones or with β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations is a risk factor for isolation of extended-spectrum- β -lactamase-producing Klebsiella species in hospitalized patients // *Antimicrobial agents and chemotherapy*. – 2010. – Vol. 54, № 5. – P. 2010–6. <https://doi.org/10.1128/aac.01131-09>.
80. WHO: Antimicrobial resistance: global report on surveillance. – 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642> (дата обращения: 20.02.25).
81. Willemsen I., Overdeest I., al Naiemi N. et al. New diagnostic microarray (Check-KPC ESBL) for detection and identification of extended-spectrum beta-lactamases in highly resistant Enterobacteriaceae // *Journal of clinical microbiology*. – 2011. – Vol. 49, № 8. – P. 2985–2987. <https://doi.org/10.1128/jcm.02087-10>.
82. Yu Z., Pang X., Wu X. et al. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: A meta-analysis // *PLoS one*. – 2018. – Vol. 13, № 7. – e0201667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201667>.
83. Zaha D. C., Kiss R., Hegedˆus C. et al. Recent advances in investigation, prevention, and management of healthcare-associated infections (hais): resistant multidrug strain colonization and its risk factors in an Intensive Care Unit of a University Hospital // *BioMed Research International*. – 2019. – Vol. 2019. – P. 2510875 <https://doi.org/10.1155/2019/2510875>.
84. Zamyatin M., Gusarov V., Petrova N. et al. Results of antimicrobial stewardship programme implementation in multidisciplinary hospital // *ICU Management & Practice*. – 2018. – Vol. 18, № 2. – P. 125–127. URL: <https://healthmanagement.org/c/icu/issuearticle/results-of-antimicrobial-stewardship-programme-implementation-in-multidisciplinary-hospital> (дата обращения: 20.02.25).
68. Silva C. M., Joˆao Baptista P., Santos I, Martins P. Recommended antibiotic dosage regimens in critically ill patients with augmented renal clearance: A Systematic Review. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2022, vol. 59, no. 5, pp. 106569. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106569>.
69. Sfeir M. M., Hayden J. A., Fauntleroy K. A. et al. EDTA-Modified carbapenem inactivation method: a phenotypic method for detecting metallo- β -lactamase-producing enterobacteriaceae. *Journal of clinical microbiology*, 2019, vol. 57, no. 5, pp. e01757–18. <https://doi.org/10.1128/jcm.01757-18>.
70. Sˆoraas A., Sundsfjord A., Sandven I. et al. Risk factors for community-acquired urinary tract infections caused by ESBL-producing Enterobacteriaceae—a case-control study in a low prevalence country. *PLoS one*, 2013, vol. 8, no. 7, e69581. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069581>.
71. Taccone F. S., Laterre P. F., Spapen H. et al. Revisiting the loading dose of amikacin for patients with severe sepsis and septic shock. *Critical care*, 2010, vol. 14, no. 2, pp. R53. <https://doi.org/10.1186/cc8945>.
72. The Sanford guide to antimicrobial therapy 2014. 44 Edition, 243 pp. ISBN-10: 1930808801. ISBN-13: 978-1930808782.
73. Tuon F. F., Kruger M., Terreri M. et al. Klebsiella ESBL bacteremia-mortality and risk factors. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 2011, vol. 15, no. 6, pp. 594–598. <https://doi.org/10.1590/s1413-86702011000600016>.
74. Udy A. A., Baptista J. P., Lim N. L. et al. Augmented renal clearance in the ICU: results of a multicenter observational study of renal function in critically ill patients with normal plasma creatinine concentrations. *Critical care medicine*, 2014, vol. 42, no. 3, pp. 520–527. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000000029>.
75. Ullmann A. J., Aguado J. M., Arikan-Akdagli S. et al. Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline. *Clin Microbiol Infect*, 2018, vol. 24, Suppl 1, e1–e38. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.002>.
76. Vading M., Samuelsen Ø., Haldorsen B. et al. Comparison of disk diffusion, Etest and VITEK2 for detection of carbapenemase producing Klebsiella pneumoniae with the EUCAST and CLSI breakpoint systems. *Clinical Microbiology and Infection*, 2011, vol. 17, no. 5, pp. 668–674. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2010.03299.x>.
77. Van der Zwaluw K., de Haan A., Pluister G. N. et al. The carbapenem inactivation method (CIM), a simple and low-cost alternative for the Carba NP test to assess phenotypic carbapenemase activity in gram-negative rods. *PLoS one*, 2015, vol. 10, no. 3, pp. e0123690. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0123690>.
78. Van Dijk K., Voets G. M., Scharringa J. et al. A disc diffusion assay for detection of class A, B and OXA-48 carbapenemases in Enterobacteriaceae using phenyl boronic acid, dipicolinic acid and temocillin. *Clinical Microbiology and Infection*, 2014, vol. 20, no. 4, pp. 345–349. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12322>.
79. Wener K. M., Schechner V., Gold H. S. et al. Treatment with fluoroquinolones or with β -lactam- β -lactamase inhibitor combinations is a risk factor for isolation of extended-spectrum- β -lactamase-producing Klebsiella species in hospitalized patients. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2010, vol. 54, no. 5, pp. 2010–6. <https://doi.org/10.1128/aac.01131-09>.
80. WHO: Antimicrobial resistance: global report on surveillance, 2014. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642> (accessed: 20.02.25).
81. Willemsen I., Overdeest I., al Naiemi N. et al. New diagnostic microarray (Check-KPC ESBL) for detection and identification of extended-spectrum beta-lactamases in highly resistant Enterobacteriaceae. *Journal of clinical microbiology*, 2011, vol. 49, no. 8, pp. 2985–2987. <https://doi.org/10.1128/jcm.02087-10>.
82. Yu Z., Pang X., Wu X. et al. Clinical outcomes of prolonged infusion (extended infusion or continuous infusion) versus intermittent bolus of meropenem in severe infection: A meta-analysis. *PLoS one*, 2018, vol. 13, no. 7, e0201667. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201667>.
83. Zaha D. C., Kiss R., Hegedˆus C. et al. Recent advances in investigation, prevention, and management of healthcare-associated infections (hais): resistant multidrug strain colonization and its risk factors in an Intensive Care Unit of a University Hospital. *BioMed Research International*, 2019, vol. 2019, pp. 2510875. <https://doi.org/10.1155/2019/2510875>.
84. Zamyatin M., Gusarov V., Petrova N. et al. Results of antimicrobial stewardship programme implementation in multidisciplinary hospital. *ICU Management & Practice*, 2018, vol. 18, no. 2, pp. 125–127. URL: <https://healthmanagement.org/c/icu/issuearticle/results-of-antimicrobial-stewardship-programme-implementation-in-multidisciplinary-hospital> (accessed: 20.02.25).

ИНФОРМАЦИЯ О ЧЛЕНАХ РАБОЧЕЙ ГРУППЫ:

Белобородов В. Б. (Москва)

д-р мед. наук, профессор, вице-президент МОО «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов».
E-mail: belvb1070@mail.ru, SPIN-код: 4233-2046,
ORCID: 0000-0002-0544-4167

Голощанов О. В. (Санкт-Петербург)

канд. мед. наук, член Российской некоммерческой организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов».
E-mail: golocht@yandex.ru, SPIN-код: 8358-0633

Гусаров В. Г. (Москва)

д-р мед. наук, доцент, член Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).
E-mail: gusarovvg@pirogov-center.ru, SPIN-код: 9668-5339

Дехнич А. В. (Смоленск)

канд. мед. наук, член Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).
E-mail: Andrey.Dekhnich@antibiotic.ru, SPIN-код: 7378-9948

Замятин М. Н. (Москва)

д-р мед. наук, профессор, член Координационного совета Российской некоммерческой организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов».
E-mail: zamyatinmn@pirogov-center.ru, SPIN-код: 5228-8664

Золотухин К. Н. (Уфа)

канд. мед. наук, член Российской некоммерческой организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов».
E-mail: lkbros5@mail.ru, SPIN-код: 8873-5940

Зубарева Н. А. (Пермь)

д-р мед. наук, профессор, член Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), член Совета экспертов Российского Сепсис-форума.
E-mail: nzubareva07@mail.ru, SPIN-код: 2545-3340,
ORCID: 0000-0003-0607-5348

Зырянов С. К. (Москва)

д-р мед. наук, профессор, член Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).
E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com, SPIN-код: 2725-9981

Камышова Д. А. (Москва)

член Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).
E-mail: d.a.kamyshova@yandex.ru, SPIN-код: 1066-2506,
ORCID: 0000-0003-3084-9294

Козлов Р. С. (Смоленск)

д-р мед. наук, член-корреспондент РАН, профессор, президент Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).
E-mail: roman_s_kozlov@hotmail.com, SPIN-код: 5108-3071

Кулабухов В. В. (Москва)

канд. мед. наук, доцент, Президент Межрегиональной общественной организации «Российский Сепсис Форум» (РСФ), член Координационного совета Российской некоммерческой организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов».
E-mail: vkulabukhov@gmail.com, SPIN-код: 8256-1630

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Beloborodov V. B. (Moscow)

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice-President of the Interregional public organization «Alliance of clinical chemotherapists and microbiologists».
E-mail: belvb1070@mail.ru, SPIN-код: 4233-2046,
ORCID: 0000-0002-0544-4167

Golochapov O. V. (Saint Petersburg)

Cand. of Sci. (Med.), Member of the Russian public organization «Association of Anesthesiologists-Intensivists».
E-mail: golocht@yandex.ru, SPIN-код: 8358-0633

Gusarov V. G. (Moscow)

Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Member of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC).
E-mail: gusarovvg@pirogov-center.ru, SPIN-код: 9668-5339

Dekhnich A. V. (Smolensk)

Cand. of Sci. (Med.), Member of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC).
E-mail: Andrey.Dekhnich@antibiotic.ru, SPIN-код: 7378-9948

Zamyatin M. N. (Moscow)

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Member of the Coordinating Council of the Russian public organization «Association of Anesthesiologists-Intensivists».
E-mail: zamyatinmn@pirogov-center.ru, SPIN-код: 5228-8664

Zolotuchin K. N. (Ufa)

Cand. of Sci. (Med.), Member of the Russian public organization «Association of Anesthesiologists-Intensivists».
E-mail: lkbros5@mail.ru, SPIN-код: 8873-5940

Zubareva N. A. (Perm)

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Member of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), Member of the Council of Experts of the Russian Sepsis Forum Society.
E-mail: nzubareva07@mail.ru, SPIN-код: 2545-3340,
ORCID: 0000-0003-0607-5348

Zyryanov S. K. (Moscow)

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Member of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC).
E-mail: sergey.k.zyryanov@gmail.com, SPIN-код: 2725-9981

Kamyshova D. A. (Moscow)

Member of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC).
E-mail: d.a.kamyshova@yandex.ru, SPIN-код: 1066-2506,
ORCID: 0000-0003-3084-9294

Kozlov R. S. (Smolensk)

Dr. of Sci. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Professor, President of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC).
E-mail: roman_s_kozlov@hotmail.com, SPIN-код: 5108-3071

Kulabukhov V. V. (Moscow)

Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, President of the Interregional Public organization «Russian Sepsis Forum» (RSF), Member of the Coordinating Council of the Russian public organization «Association of Anesthesiologists-Intensivists».
E-mail: vkulabukhov@gmail.com, SPIN-код: 8256-1630

Матинян Н. В. (Москва)

д-р мед. наук, член Совета экспертов
Российского Сепсис-форума.
E-mail: n9031990633@yandex.ru, SPIN-код: 9829-6657,
ORCID: 0000-0001-7805-5616

Петрушин М. А. (Тверь)

член координационного совета Российской некоммерческой
организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов».
E-mail: max_i.petrushin@mail.ru, SPIN-код: 6864-4349,
ORCID: 0000-0002-2780-5138

Полушин Ю. С. (Санкт-Петербург)

д-р мед. наук, профессор, академик РАН, президент
Российской некоммерческой организации «Ассоциация
анестезиологов-реаниматологов».
E-mail: yupolushin54@mail.ru, SPIN-код: 2006-1194,
ORCID: 0000-0002-6313-5856

Попов Д. А. (Москва)

д-р мед. наук, профессор РАН, член Президиума правления
межрегиональной общественной организации «Альянс
клинических химиотерапевтов и микробиологов», член Ме-
жрегиональной ассоциации по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), член Совета
экспертов Российского Сепсис-форума.
E-mail: da_popov@inbox.ru, SPIN-код: 6694-6714

Пырегов А. В.

д-р мед. наук, профессор, член Координационного совета
Российской некоммерческой организации «Ассоциация
анестезиологов-реаниматологов».
E-mail: pyregov@mail.ru, SPIN-код: 5456-0224, ORCID:
0000-0001-8382-9671

Руднов В. А. (Екатеринбург)

д-р мед. наук, профессор, вице-президент Межрегиональ-
ной ассоциации по клинической микробиологии и антимик-
робной химиотерапии (МАКМАХ), председатель Совета
экспертов Российского Сепсис-форума, член Координаци-
онного совета Российской некоммерческой организации
«Ассоциация анестезиологов-реаниматологов».
E-mail: vrudnov@mail.ru, SPIN-код: 8773-0289

Сидоренко С. В. (Санкт-Петербург)

член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, вице-прези-
дент межрегиональной общественной организации
«Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов».
E-mail: sidorserg@gmail.com, SPIN-код: 7738-7060

Соколов Д. В. (Санкт-Петербург)

член Координационного совета Российской некоммерческой
организации Ассоциация анестезиологов-реаниматологов.
E-mail: sokolovdv82@gmail.com, SPIN-код: 8046-0146

Сычев И. Н. (Москва)

канд. мед. наук, член Межрегиональной ассоциации по
клинической микробиологии и антимикробной химиоте-
рапии (МАКМАХ), член Совета экспертов Российского
Сепсис-форума.
E-mail: sychevigor@mail.ru, SPIN-код: 7282-6014,
ORCID: 0000-0002-2970-3442

Шлык И. В. (Санкт-Петербург)

д-р мед. наук, профессор, заместитель президента Россий-
ской некоммерческой организации «Ассоциация анестезио-
логов-реаниматологов».
E-mail: irina_shlyk@mail.ru, SPIN-код: 1715-1770,
ORCID: 0000-0003-0977-8081

Matinyan N. V. (Moscow)

Dr. of Sci. (Med.), Member of the Council of Experts
of the Russian Sepsis Forum Society.
E-mail: n9031990633@yandex.ru, SPIN-код: 9829-6657,
ORCID: 0000-0001-7805-5616

Petrushin M. A. (Tver)

Member of the Coordinating Council of the Russian public
organization «Association of Anesthesiologists-Intensivists».
SPIN-код: 6864-4349, ORCID: 0000-0002-2780-5138

Polushin Yu. S. (Saint Petersburg)

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the RAS,
President of the Russian public organization «Association
of Anesthesiologists-Intensivists».
E-mail: yupolushin54@mail.ru, SPIN-код: 2006-1194,
ORCID: 0000-0002-6313-5856

Popov D. A. (Moscow)

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the RAS, Member
of the Presidium of the Board of the Interregional public organi-
zation «Alliance of clinical chemotherapists and microbiologists»,
Member of the Interregional Association for Clinical Microbiol-
ogy and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), Member of
the Council of Experts of the Russian Sepsis Forum Society.
E-mail: da_popov@inbox.ru, SPIN-код: 6694-6714

Pyregov A. V.

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Member of the Coordinating
Council of the Russian public organization «Association
of Anesthesiologists-Intensivists».
E-mail: pyregov@mail.ru, SPIN-код: 5456-0224,
ORCID: 0000-0001-8382-9671

Rudnov V. A. (Ekaterinburg)

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice-President of the Interre-
gional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial
Chemotherapy (IACMAC), Chairman of the Council of Experts
of the Russian Sepsis Forum Society, Member of the Coordinat-
ing Council of the Russian public organization «Association
of Anesthesiologists-Intensivists».
E-mail: vrudnov@mail.ru, SPIN-код: 8773-0289

Sidorenko S. V. (Saint Petersburg)

Corresponding Member of the RAS, Professor, Vice-President
of the Interregional public organization «Alliance of clinical
chemotherapists and microbiologists».
E-mail: sidorserg@gmail.com, SPIN-код: 7738-7060

Sokolov D. V. (Saint Petersburg)

Member of the Coordinating Council of the Russian public
organization «Association of Anesthesiologists-Intensivists».
E-mail: sokolovdv82@gmail.com, SPIN-код: 8046-0146

Sychev I. N. (Moscow)

Cand. of Sci. (Med.), Member of the Interregional Association
for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy
(IACMAC), member of the Council of Experts of the Russian
Sepsis Forum Society.
E-mail: sychevigor@mail.ru, SPIN-код: 7282-6014, OR-
CID: 0000-0002-2970-3442

Shlyk I. V. (Saint Petersburg)

Dr. of Sci. (Med.), Professor, Vice-President of the Russian pub-
lic organization «Association of Anesthesiologists-Intensivists».
E-mail: irina_shlyk@mail.ru, SPIN-код: 1715-1770,
ORCID: 0000-0003-0977-8081

Эйдельштейн М. В. (Смоленск)

канд. биол. наук, член Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ).

E-mail: me@antibiotic.ru, SPIN-код:5587-9812

Edelstein M. V. (Smolensk)

Dr. of Sci. (Biol.), Member of the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC).

E-mail: me@antibiotic.ru, SPIN-код:5587-9812

Яковлев С. В. (Москва)

д-р мед. наук, президент межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов».

E-mail: antimicrob@yandex.ru, SPIN-код: 9313-1453, ORCID: 0000-0001-7606-8608

Yakovlev S. V. (Moscow)

Dr. of Sci. (Med.), Professor, President of the interregional public organization «Alliance of clinical chemotherapists and microbiologists».

E-mail: antimicrob@yandex.ru, SPIN-код: 9313-1453, ORCID: 0000-0001-7606-8608