

Н.В. Лобань, ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой  
Департамента здравоохранения г. Москвы»

## НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ В ПЕДИАТРИЧЕСКОМ СТАЦИОНАРЕ

**Ключевые слова:** антибиотикорезистентность, ингибиторы бета-лактамаз, Сульбактам, цефалоспорины  
**Keywords:** antibiotic resistance, beta-lactamase inhibitors, Sulbactam, cephalosporins

**Резюме.** Одной из актуальных проблем современного здравоохранения является стремительный рост устойчивости микроорганизмов к бета-лактамам антибиотикам, в том числе к карбапенемам, которые до недавнего времени рассматривались как препараты выбора при лечении жизнеугрожающих инфекций. Ферментативная инактивация антибиотиков – основной механизм резистентности грамотрицательных бактерий. Лечение вызванных ими инфекций представляет собой значительные трудности в связи с крайне ограниченным арсеналом эффективных препаратов. Исторически успешной и перспективной в настоящее время стратегией преодоления резистентности микроорганизмов, связанной с продукцией бета-лактамаз, считается использование комбинаций бета-лактамов антибиотиков с ингибиторами бета-лактамаз.

**Summary.** One of the urgent problems of modern healthcare is the rapid growth of resistance of microorganisms to beta-lactam antibiotics, including carbapenems, which until recently were considered as the drugs of choice in the treatment of life-threatening infections. Enzymatic inactivation of antibiotics is the main mechanism of resistance of gram-negative bacteria. The treatment of these infections presents significant difficulties due to the extremely limited arsenal of effective drugs. A historically successful and currently promising strategy for overcoming microbial resistance associated with beta-lactamase production is the use of combinations of beta-lactam antibiotics with beta-lactamase inhibitors.

**Для цитирования:** Лобань Н.В. Новые возможности терапии госпитальных инфекций в педиатрическом стационаре // Практика педиатра. 2023. № 3. С. 69–72.

**For citation:** Loban N.V. New possibilities of treatment of hospital infections in a pediatric hospital. *Pediatrician's Practice*. 2023;(3):69–72. (In Russ.)

В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения представила список патогенов, разработка новых эффективных средств борьбы с которыми достигла критически высокого уровня приоритетности. К ним были отнесены энтеробактерии, устойчивые к карбапенемам и/или вырабатывающие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), а также *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивые к карбапенемам. Лечение инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами, представляет собой значительные трудности в связи с крайне ограниченным арсеналом эффективных препаратов, что сопровождается рядом негативных последствий, таких как увеличение сроков госпитализации, ухудшение исходов лечения, а также ростом экономических издержек [1, 2].

Несмотря на наличие в арсенале врачей более 100 различных антибактериальных препаратов, бета-лактамы антибиотиков в целом и цефалоспорины III поколения в частности остаются основными препаратами для лечения большинства инфекций в стационаре. В то же время широкое и во многих

случаях неоправданное применение цефалоспоринов III поколения в российских стационарах не могло не привести к появлению и распространению резистентности к ним.

Применение бета-лактамов вскрыло основную проблему данного класса антимикробных препаратов – формирование устойчивости к ним микроорганизмов, прежде всего за счет продукции различных типов бета-лактамаз, способных инактивировать эти антибиотики [3, 4]. Синтез молекул пенициллинов с расширенным спектром активности, разработка новых поколений цефалоспоринов и даже карбапенемов не позволяет решить проблему резистентности, так как у бактерий постоянно выявляются все новые виды бета-лактамаз (в настоящее время известно почти 2800 уникальных ферментов), которые способны инактивировать все известные на сегодняшний день бета-лактамы [3].

Исторически успешной и очень перспективной сейчас стратегией преодоления резистентности микроорганизмов, связанной с продукцией бета-лактамаз, является использование комбинаций бета-

лактамных антибиотиков с ингибиторами бета-лактамаз (ИБЛ) [5–9].

Первые эпидемиологические исследования антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) российских стационаров, проведенные еще в 90-х гг. прошлого века [4, 10, 11], показали, что более 30% штаммов *Klebsiella pneumoniae* на тот момент уже были резистентны к цефалоспорином III–IV поколения (цефотаксиму, цефтриаксону, цефтазидиму и цефепиму). В последующих исследованиях: РЕЗОРТ (2002–2004 гг.), РеВАНШ (2006–2007 гг.) и МАРАФОН (с 2011 г.) – было продемонстрировано быстрое увеличение распространенности (до 90–100%) штаммов энтеробактерий, резистентных к цефалоспорином III–IV поколения за счет продукции БЛРС, появление и распространение БЛРС-продуцентов среди изолятов *Escherichia coli*, *Proteus* spp. и других *Enterobacterales*, а также появление карбапенеморезистентных изолятов *Klebsiella pneumoniae*, увеличение доли экстремально резистентных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. в российских стационарах [12–14]. Кроме того, в первое десятилетие XXI в. стали появляться сообщения о том, что проблема резистентности к цефалоспорином III–IV поколения в России уже не ограничивается только стационарами; устойчивые к ним штаммы энтеробактерий начали выявлять и при внебольничных интраабдоминальных инфекциях [15] и внебольничных инфекциях мочевых путей [16].

По оценкам экспертов Всемирной организации здравоохранения, в Европе максимальное число смертей, связанных с антибиотикорезистентностью, вызвано *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecium*, *Streptococcus pneumoniae* и *Acinetobacter baumannii*, которые были ответственны приблизительно за 457 тыс. летальных исходов в 2019 г. [17].

Основной причиной стремительного распространения резистентности к цефалоспорином III–IV поколений в России принято считать несоблюдение санитарно-эпидемиологического режима в стационарах, а также нерациональное применение цефалоспоринов, в том числе в амбулаторной практике. Согласно данным исследований, применение цефалоспоринов сопровождается существенным параллельным ущербом, являясь фактором риска колонизации полирезистентными грамотрицательными бактериями, стафилококками, энтерококками и др., в то время как комбинации бета-лактамов с ИБЛ считаются в этом смысле относительно безопасными [13, 18, 19].

В 70-х гг. XX в. в ответ на распространение пенициллина у стафилококков, гонококков и гемофильной палочки был проведен активный поиск природных ИБЛ, и у *Streptomyces clavulgerus* была выявлена клавулановая кислота, которая оказалась активной не только против этих ферментов, но и против целого ряда цефалоспоринов грамотрицательных бактерий, в том числе и некоторых БЛРС. В 1984 г. комбинация амоксициллина с клавулановой кислотой была одобрена для применения в клинической практике, и до настоящего времени этот препарат является одним из наиболее востребованных в мире. Практически одновременно с клавулановой кислотой был синтезирован второй ИБЛ, сульбактам, а затем и тазобактам – это сульфоны пенициллановой кислоты, сходные по химической структуре с пенициллином. Оба этих ингибитора широко применяются в современной клинической практике в составе различных комбинаций с пенициллинами и цефалоспорином.

Сульбактам обладает значительной собственной антимикробной активностью в отношении *Acinetobacter* spp., *Burkholderia cepacia* и анаэробов [3].

Кроме того, с 2022 г. в России зарегистрированы препараты сульбактама двух отечественных производителей в дозировках 500 и 1000 мг для внутривенного и внутримышечного введения [20, 21]. В инструкции по применению указано, что сульбактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью (за исключением *Neisseria* spp., *Acinetobacter* spp.) [20]. Сульбактам является необратимым ингибитором большинства основных бета-лактамаз, которые продуцируются микроорганизмами, устойчивыми к бета-лактамам антибиотикам. Способность сульбактама предупреждать разрушение пенициллина и цефалоспоринов устойчивыми микроорганизмами была подтверждена в исследованиях с использованием резистентных штаммов, в отношении которых сульбактам обладал выраженным синергизмом с пенициллинами и цефалоспорином. Кроме того, сульбактам взаимодействует с некоторыми пенициллинсвязывающими белками, поэтому он часто оказывает более выраженное действие на чувствительные штаммы, чем один антибиотик бета-лактамной группы.

После парентерального введения сульбактам хорошо распределяется в большинстве тканей (например, предстательной железы, аппендикса) и жидкостей организма (таких как перитонеальная жидкость), частично проникает через плаценту. Степень проникновения в головной мозг и в спинномозговую жидкость низкая [20].

Применение сульбактама показано при инфекционно-воспалительных заболеваниях, которые вызва-

ны штаммами микроорганизмов, чувствительными к комбинации сульбактама с бета-лактамами антибиотиками, причем он должен быть назначен строго в комбинации с антибиотиками бета-лактаманного ряда (ампициллин, цефепим, цефоперазон, цефотаксим, цефтриаксон). Применение сульбактама без одновременного введения бета-лактаманного антибиотика нецелесообразно, так как сульбактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью [21].

**Препарат сульбактам рекомендован к применению у детей с рождения. Рекомендуемая суточная доза сульбактама составляет 50 мг/кг массы тела. Дозу рекомендуется делить на равные части и вводить каждые 6, 8 или 12 ч. Максимальная суточная доза сульбактама у детей не должна превышать 80 мг/кг массы тела.**

Согласно всем российским инструкциям по применению сульбактама и содержащих его комбинаций, максимальная суточная доза препарата для взрослых не должна превышать 4 г/сут.

Появление на российском рынке сульбактама (как монопрепарата) позволяет использовать максимальную суточную дозу сульбактама и максимальные дозы антибиотиков бета-лактаманного ряда (ампициллин, цефепим, цефоперазон, цефотаксим, цефтриаксон) в комбинации с сульбактамом, что иногда невозможно при применении фиксированных комбинаций бета-лактамов с сульбактамом [20].

Таким образом, в связи с широким распространением продуцентов БЛРС в конце XX – начале XXI в. при инфекциях, вызванных проблемными грамотрицательными бактериями, ожидаемо произошел вынужденный отказ от использования ряда бета-лактамов в пользу карбапенемов. На фоне их широкого применения в клинической практике создались благоприятные условия для селекции и распространения штаммов, резистентных к карбапенемам. При использовании сульбактама в комбинации с бета-лактамами отмечается снижение минимальной подавляющей концентрации соответствующих антимикробных препаратов в отношении продуцирующих бета-лактамазы микроорганизмов. Комбинации цефалоспоринов III–IV поколения с сульбактамом следует рассматривать в качестве эффективного варианта антибактериальной терапии тяжелых внебольничных инфекций (инфекций мочевыводящих путей, интраабдоминальных инфекций, внебольничной пневмонии, инфекций органов малого таза и др.) у пациентов с факторами риска выделения БЛРС-продуцирующих возбудителей.

Цефепим в комбинации с сульбактамом включен в перечень базовых препаратов для лечения инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов [22], для применения при инфекциях, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами энтеробактерий (в первую очередь *E. coli*), а также *Acinetobacter* spp. (в составе комбинированной терапии с тигециклином, ко-тримоксазолом, карбапенемами или амикацином).

**Комбинирование цефалоспоринов с сульбактамом следует считать важной опцией стартовой эмпирической терапии инфекций в стационаре. Более того, широкое использование комбинаций цефалоспоринов III–IV поколения с сульбактамом рассматривается как важная научно-обоснованная стратегия, направленная на сокращение применения карбапенемов и уменьшение риска селекции и распространения резистентных к карбапенемам микроорганизмов.**

Появление в нашей стране ИБЛ сульбактама дает возможность применения данного препарата в педиатрической практике с рождения, а также назначения детям максимально разрешенных суточных доз при комбинировании с бета-лактамами антибиотиками, что иногда невозможно выполнить при использовании фиксированных лекарственных форм комбинаций цефалоспоринов с сульбактамом. ■

### Литература

1. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов, обновление 2022 г. (методические рекомендации) / В.Б. Белобородов [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2022. Т. 19, № 2. С. 84–114. DOI: 10.21292/2078-56582020-17-1-52-83.
2. Yi J., Kim K.H. Identification and infection control of carbapenem-resistant Enterobacterales in intensive care units // Acute and Critical Care. 2021. Vol. 36, No. 3. P. 175–184. DOI: 10.4266/acc.2021.00409.
3. Bush K. Past and present perspectives on  $\beta$ -lactamases // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2018. Vol. 62, No. 10. P. e01076–e01018. DOI: 10.1128/AAC.01076-18.
4. Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Современные тенденции антибиотикорезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: что нас ждет дальше? // Интенсивная терапия. 2007. № 4. С. 217–227.
5. Bush K. Beta-lactamase inhibitors from laboratory to clinic // Clinical Microbiology Reviews. 1988. Vol. 1, No. 1. P. 109–123. DOI: 10.1128/CMR.1.1.109.
6. Lee N., Yuen K.-Y., Kumana C.R. Clinical role of betalactam/beta-lactamase inhibitor combinations // Drugs. 2003. Vol. 63, No. 14. P. 1511–1524. DOI: 10.2165/00003495200363140-00006.

7. Tehrani K.H.M.E., Martin N.I.  $\beta$ -lactam/ $\beta$ -lactamase inhibitor combinations: an update // *Medchemcomm*. 2018. Vol. 9, No. 9. P. 1439–1456. DOI: 10.1039/c8md00342d.
8. Old and new beta-lactamase inhibitors: molecular structure, mechanism of action, and clinical use / D. Carcione [et al.] // *Antibiotics*. 2021. Vol. 10, No. 8. P. 995. DOI: 10.3390/antibiotics10080995.
9. New  $\beta$ -lactam- $\beta$ -lactamase inhibitor combinations / D. Yahav [et al.] // *Clinical Microbiology Reviews*. 2020. Vol. 34, No. 1. P. e00115–e00120.
10. Antimicrobial resistance patterns among aerobic gram-negative bacilli isolated from patients in intensive care units: results of multicentre study in Russia / L. Stratchounski [et al.] // *Clinical Microbiology and Infection*. 1998. Vol. 9, No. 4. P. 497–507. DOI: 10.1111/j.1469-0691.1998.tb00404.x.
11. Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжелых госпитальных инфекций (программа «MICROMAX») / С.В. Сидоренко [и др.] // *Антибиотики и химиотерапия*. 1999. Т. 44, № 11. С. 7–16.
12. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России / Г.К. Решедько [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2008. Т. 10, № 2. С. 163–179.
13. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2011. Т. 13, № 4. С. 332–339.
14. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Enterobacterales* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН 2015–2016 / М.В. Сухорукова [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2019. Т. 21, № 2. С. 147–159. DOI: 10.36488/смас.2019.2.147-159.
15. Зузов С.А., Петрова М.М., Кречикова О.И. Анализ этиологии нозокомиальных и внебольничных интраабдоминальных инфекций у пациентов ОРИТ многопрофильного стационара // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2009. Т. 11, № 4. С. 348–355.
16. Современное состояние антибиотикорезистентности возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России: результаты исследования «ДАРМИС» (2010–2011) / И.С. Палагин [и др.] // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012. Т. 14, № 4. С. 280–302.
17. European Antimicrobial Resistance Collaborators. The burden of bacterial antimicrobial resistance in the WHO European region in 2019: a cross-country systematic analysis // *Lancet Public Health*. 2022. Vol. 7, No. 11. P. e897–e913. DOI: 10.1016/S2468-2667(22)00225-0.
18. Safdar N., Maki D.G. The commonality of risk factors for nosocomial colonization and infection with antimicrobial-resistant *S. aureus*, *Enterococcus*, gram-negative bacilli, *C. difficile* and *Candida* // *Annals of Internal Medicine*. 2002. Vol. 136. P. 834–844. DOI: 10.7326/0003-4819-136-11-200206040-00013.
19. Identifying the drivers of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* at a European level / V.N. Kachalov [et al.] // *PLoS Computational Biology*. 2021. Vol. 17, No. 1. P. e1008446. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1008446.
20. Минздрав России. Инструкция по медицинскому применению препарата Сульбактам. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>.
21. Минздрав России. Листок-вкладыш – информация для пациентов. Сульбактам-ДжиЭфСиR. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru>.
22. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» (обновление 2022 г.) / В.Б. Белобородов [и др.] // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022. Т. 19, № 2. С. 84–114. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114.