

ОСЛОЖНЁННАЯ ИНФЕКЦИЯ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У ПАЦИЕНТА, СТРАДАЮЩЕГО COVID-19. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ, ТЯЖЁЛОЕ ТЕЧЕНИЕ

Сергей Сергеевич Андреев ¹, Теймур Карибович Исаев ²,
Руслан Николаевич Трушкин ³, Дамир Фанилевич Кантимеров ⁴

¹⁻⁴ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

¹ nerowolf@mail.ru

² Dr.isaev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3462-8616>

³ uro52@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3108-0539>

⁴ kantimeroff@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2813-4003>

Аннотация

Введение. В конце 2019 года мир столкнулся с пандемией инфекции, обусловленной коронавирусом SARS-CoV-2. Заболевание, вызываемое этим вирусом (COVID-19), характеризуется мультиоргано-стью поражения, ведущим рассматривается синдром дисрегуляции иммунного ответа («цитокиновый шторм»). Согласно проведенным исследованиям, которые легли в основу клинических протоколов ведения пациентов, в купировании «цитокинового шторма» наиболее эффективны блокаторы рецепторов к интерлейкину-6, а также глюкокортикостероиды. В то же время применение препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием, повышает вероятность развития вторичных инфекционных осложнений, не связанных с вирусной инфекцией COVID-19. **Цель работы** — представить успешный случай лечения вторичной бактериальной инфекции у пациента с новой коронавирусной инфекцией тяжелого течения в условиях ограниченного выбора антимикробной терапии. **Материалы и методы.** Представлен клинический случай осложненной инфекции мочевыводящих путей, ассоциированной с экстремально резистентным штаммом *Klebsiella pneumoniae*, у пациента 58 лет, госпитализированного с COVID-19 тяжелого течения. Коморбидный фон, длительная госпитализация, необходимость проведения иммуносупрессивной терапии, длительная катетеризация мочевых путей создали условия для инфицирования *Klebsiella pneumoniae*, демонстрирующей микробиологическую и клиническую резистентность ко всем исследованным классам антибактериальных препаратов, в том числе к карбапенемам, аминогликозидам и полимиксином. У пациента развился абсцесс простаты, орхоэпидидимит, потребовавшие повторных хирургических вмешательств. **Результаты и обсуждение.** Мультидисциплинарный подход к ведению пациента, применение локальных и региональных эпидемиологических данных позволили выбрать наиболее эффективный метод лекарственной терапии. Сочетание адекватной хирургической санации и комбинированной антибактериальной терапии (цефтазидим / авибактам и азтреонам) привели к регрессу проявлений осложненной инфекции мочевых путей и клиническому выздоровлению. **Заключение.** Применение комбинации цефтазидим / авибактама и азтреонама — перспективная терапевтическая опция для лечения инфекций, вызванных экстремально резистентными штаммами *Enterobacterales*, у которых, по данным регионального и локального микробиологического мониторинга, ожидается сочетанная продукция сериновых протеаз и металлобеталактамаз.

Ключевые слова: COVID-19, инфекция мочевыводящих путей, антибактериальная терапия.

Для цитирования: Осложнённая инфекция мочевыводящих путей у пациента, страдающего COVID-19. Клинический случай, тяжёлое течение / С. С. Андреев, Т. К. Исаев, Р. Н. Трушкин, Д. Ф. Кантимеров // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 68-74. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-68-74>.

@ Андреев С.С., Исаев Т.К., Трушкин Р.Н., Кантимеров Д.Ф., 2021



Завицефта – препарат выбора для пациентов с тяжелой грамотрицательной инфекцией, когда выбор терапии может быть критичным¹



У взрослых и детей старше 3 месяцев:²

- осложненные интраабдоминальные инфекции
- осложненные инфекции мочевых путей, включая пиелонефрит
- нозокомиальная пневмония (включая НП_{ИВЛ})
- инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии

У взрослых:

- бактериемия, которая возникает или предположительно связана с:
 - осложненной интраабдоминальной инфекцией
 - осложненной инфекцией мочевыводящих путей, включая пиелонефрит
 - с госпитальной пневмонией (включая НП_{ИВЛ}).

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Завицефта®

МНН: цефтазидим+авибактам.

Фармакологические свойства: авибактам является ингибитором бета-лактамаз не бета-лактаманной структуры. Он ингибирует бета-лактамазы классов A и C и некоторые бета-лактамазы класса D по AmBler, включая бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), КРС и OXA-48 карбапенемазы, а также ферменты AmpC. Авибактам не ингибирует бета-лактамазы класса B (металло-бета-лактамазы) и не способен ингибировать многие бета-лактамазы класса D. Авибактам не обладает клинически значимой антибактериальной активностью *in vitro*. Цефтазидим – антибиотик широкого спектра действия класса цефалоспоринов, активность которого в отношении многих значимых грамотрицательных и грамположительных патогенных бактерий показана *in vitro*. Цефтазидим нарушает синтез пептидогликана клеточной стенки бактерий в результате взаимодействия с пенициллинсвязывающими белками (ПСВ), что приводит к разрушению клеточной стенки и гибели бактерий.

Показания к применению: Лечение следующих инфекций у взрослых пациентов, подростков и детей (от 3-х месяцев и старше):

- осложненные интраабдоминальные инфекции;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит;
- госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ);
- инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии.

Лечение взрослых пациентов с бактериемией, которая возникает в связи или предположительно связана с осложненной интраабдоминальной инфекцией, осложненной инфекцией мочевыводящих путей, включая пиелонефрит, или с госпитальной пневмонией, включая пневмонию, ассоциированную с искусственной вентиляцией легких. Следует учитывать официальные рекомендации по применению антибактериальных препаратов.

Противопоказания:

- Гиперчувствительность к авибактаму, цефтазидиму или натрия карбонату (вспомогательному веществу, входящему в состав препарата).
- Гиперчувствительность к цефалоспорином.
- Тяжелые реакции гиперчувствительности (например, анафилактическая реакция, тяжелая кожная реакция) на любое другое антибактериальное средство, имеющие бета-лактаманную структуру (например, пенициллины, монобактамы или карбапенемы).
- Детский возраст до 3 мес (эффективность и безопасность не установлены).
- Детский возраст до 2 лет с оцениваемым клиренсом креатинина <16 мл/мин/1.73 м².

²Рассчитано по усовершенствованной формуле Шварца.

С осторожностью: пациенты с тяжелыми реакциями гиперчувствительности на другие препараты, имеющие бета-лактаманную структуру; пациенты с нарушением функции почек; пациенты детского возраста старше 3 мес.

Способ применения и дозы:

Дозировка у взрослых с клиренсом креатинина (КК) > 50 мл/мин: Содержимое одного флакона препарата Завицефта (2000 мг цефтазидима + 500 мг авибактама) вводится внутривенно в виде инфузии соответствующим объемом в течение 2 часов. Инфузия проводится каждые 8 часов.

Рекомендуется следующая продолжительность терапии:

- осложненные интраабдоминальные инфекции – 5–14 суток;
- осложненные инфекции мочевыводящих путей, включая пиелонефрит – 5–10 суток;
- госпитальная пневмония, включая пневмонию, ассоциированную с ИВЛ – 7–14 суток;
- инфекции, вызванные аэробными грамотрицательными микроорганизмами, у пациентов с ограниченным выбором антибактериальной терапии – продолжительность терапии зависит от тяжести инфекции, возбудителя, клинического и бактериологического ответа на лечение.

Дозировка у пациентов детского возраста с клиренсом креатинина (КК) > 50 мл/мин/1.73м²: Рекомендуемая доза препарата Завицефта у детей (от 3 месяцев до 18 лет) зависит от возраста и веса пациента (см. таблицу 2 полной версии Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Завицефта®). Продолжительность терапии должна определяться тяжестью инфекции, локализацией инфекции, клиническим и бактериологическим ответом пациента на лечение.

Применение у особых групп пациентов:

Требуется коррекция дозы у взрослых пациентов с оцениваемым КК ≤ 50 мл/мин и у пациентов детского возраста старше 3 мес с оцениваемым клиренсом креатинина (КК) ≤ 50 мл/мин/1.73м² согласно рекомендациям, указанным в полной версии Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Завицефта®.

Побочное действие: очень часто: положительная прямая проба Кумбса; часто: кандидоз (включая вульвовагинальный кандидоз и кандидоз ротовой полости), эозинофилия, тромбоцитоз, тромбоцитопения, головная боль, головокружение, диарея, боль в животе, тошнота, рвота, повышение активности трансаминаз, повышение активности щелочной фосфатазы, повышение активности лактатдегидрогеназы, макулопалулярная сыпь, крапивница, зуд, тромбоз в месте инфузии, флебит в месте инфузии, повышение температуры тела.

Передозировка: Передозировка может приводить к неврологическим нарушениям, обусловленным цефтазидимом, которые включают энцефалопатию, судороги и кому. Концентрация цефтазидима в сыворотке крови можно снизить с помощью гемодиализа или перитонеального диализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами: авибактам и цефтазидим в клинически значимом диапазоне экспозиции не ингибируют основные транспортеры в почках и печени, поэтому вероятность возникновения лекарственного взаимодействия с помощью этих механизмов считается низкой. Применение цефалоспоринов в высоких дозах в комбинации с нефротоксичными лекарственными препаратами, такими как амниогликозиды или мощные диуретики, может привести к нарушению функции почек.

Особые указания: как и при применении всех бета-лактаманов антибиотиков, возможно развитие серьезных реакций повышенной чувствительности. Важно помнить о возможности развития антибиотикоассоциированного колита и псевдомембранозного колита у пациентов с диареей во время терапии препаратом Завицефта или после ее окончания.

Условия отпуска: по рецепту.

Форма выпуска: Порошок для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий, 2000 мг + 500 мг, в прозрачных стеклянных флаконах вместимостью 20 мл.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Регистрационный номер: ЛП-004289 от 15.05.2017.



ООО «Пфайзер Инновации»:
123112, Москва, Пресненская наб., д.10,
БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
тел.: + 7 (495) 287-50-00,
факс: + 7 (495) 287-53-00



Служба медицинской информации
MedInfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных препаратах Pfizer
на интернет-сайте www.pfizermedinfo.ru

1. Программа ШКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации / Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Бруно, С.В. Сидорова, Д.Н. Проценко. – М.: Издательство «СПАРС», 2018. – 156 с. 2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Завицефта® ЛП 004289.

PP-ZVA-RUS-0100 07.05.2021

COMPLICATED URINARY TRACT INFECTION IN A PATIENT WITH SEVERE COVID-19

Sergey S. Andreev ¹, Tejmur K. Isaev ², Ruslan N. Trushkin ³, Damir F. Kantimerov ⁴¹⁻⁴ City Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia¹ nerowolf@mail.ru² Dr.isaev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3462-8616>³ uro52@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3108-0539>⁴ kantimeroff@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-2813-4003>

Abstract

Introduction. At the end of 2019, the world faced a pandemic of infection caused by the SARS-CoV-2 coronavirus. The disease caused by this virus is referred to as COVID-19, and is characterized by multiorgan lesion. The leading syndrome is the syndrome of immune response dysregulation or the «cytokine storm». According to the studies, which were used as the basis of patient management clinical protocols, anti-interleukin-6 agents, and glucocorticosteroids, are the most effective in stopping the «cytokine storm». At the same time, the use of immunosuppressive drugs increases the risk of secondary infectious complications not associated with the COVID-19 viral infection. **The aim of the study** was to present a successful case of treating a secondary bacterial infection in a patient with a severe new coronavirus infection in the context of a limited choice of antimicrobial therapy. **Materials and methods.** The report presents a clinical case of a complicated urinary tract infection associated with an extremely resistant *Kl.pneumoniae* strain in a 58-year-old patient hospitalized with severe COVID-19. Due to comorbidity, combined with long-term hospitalization, the need in immunosuppressive therapy, and long-term catheterization of the urinary tract, the patient got affected by *Kl.pneumoniae*. This pathogen demonstrated microbiological and clinical resistance to all studied classes of antibiotics, including carbapenems, aminoglycosides and polymyxins. The patient developed an abscess of the prostate, and orchiepididymitis, which required repeated surgical interventions. **Results and discussion.** The multidisciplinary approach to patient treatment, as well as the use of local and regional epidemiological data made it possible to choose the most effective drug therapy. The combination of adequate surgical debridement and combined antibiotic therapy (ceftazidime/avibactam and aztreonam) led to regression of the complicated urinary tract infection manifestations and clinical recovery. **Conclusions.** The use of ceftazidime/avibactam and aztreonam combination is a promising therapeutic option for the treatment of infections caused by extremely resistant strains of Enterobacterales, in which the combined production of serine proteases and metalloβ-lactamases is expected.

Keywords: COVID-19, urinary tract infection, antibiotic therapy.

For citation:

Complicated urinary tract infection in a patient with severe COVID-19 / S. S. Andreev, T. K. Isaev, R. N. Trushkin, D. F. Kantimerov // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (5). – P. 68-74. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-5-68-74>.

ВВЕДЕНИЕ

Семейство коронавирусов известно науке более 40 лет в качестве возбудителей острых респираторных вирусных заболеваний. Мировое сообщество обратило пристальное внимание на коронавирусы как на эпидемиологическую угрозу в 2002-2003 годах во время эпидемии SARS (Severe acute respiratory syndrome — тяжелый острый респираторный синдром) в Юго-восточной Азии, в 2014 году — при вспышке MERS (Middle East respiratory syndrome — ближневосточный респираторный синдром) на Ближнем Востоке. В конце 2019 года в Китайской народной республике были зарегистрированы первые случаи вирусной инфекции, вызванной неизвестным ранее штаммом коронавируса. В течение нескольких месяцев новое заболевание распространилось по всем странам мира и приобрело масштаб пандемии. Международный комитет по таксономии вирусов присвоил возбудителю официальное название «SARS-CoV-2». Всемирная организация здравоохранения определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом — COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). 11

марта 2020 года ВОЗ признало распространение COVID-19 пандемией.

COVID-19 тяжелого течения характеризуется мультиорганным поражением и проявляется несколькими группами клинических проблем: синдром дисрегуляции иммунного ответа («цитокиновый шторм»), дыхательная недостаточность, нарушения в системе гемостаза, вторичные инфекции, нежелательные лекарственные реакции.

В спектре цитокинов, принимающих участие в патогенезе синдрома «цитокинового шторма» при COVID-19, наибольшее значение придается провоспалительному цитокину интерлейкину-6 (ИЛ-6). Одним из перспективных направлений в лечении критических состояний в рамках синдрома «цитокинового шторма» при COVID-19 стало применение блокатора рецепторов ИЛ-6 тоцилизумаба [1].

По данным метаанализа результатов 9 исследований, включавших группы сравнения, показано снижение частоты летальных исходов в группе получавших тоцилизумаб по сравнению с контролем (ОШ — 0,492; 95% ДИ — 0,326–0,713; $p < 0,001$) [6]. В другом метаанализе, объединившем данные, полученные в 13 ретроспективных и в 3 проспек-

тивных исследованиях, также было продемонстрировано снижение вероятности летального исхода на 43% в группе пациентов, получавших тоцилизумаб в сравнении со стандартной терапией (ОШ — 0,57; 95% ДИ — 0,36–0,92; $p = 0,02$) [2].

По данным исследований, выполненных в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», применение тоцилизумаба приводило к быстрому снижению уровня С-реактивного белка и фибриногена — основных доступных в широкой практике биомаркеров, свидетельствующих о выраженности «цитокинового шторма», повышению уровня лимфоцитов и снижению тяжести течения заболевания (снижение оценки по шкале NEWS2 с 5 до 2 баллов) [3, 4].

Применение блокаторов ИЛ-6 вошло во временные методические рекомендации по ведению пациентов в качестве основных препаратов для лечения пациентов с тяжелым течением COVID-19 [5, 6].

В то же время применение препаратов, обладающих иммуносупрессивным действием (генно-инженерные биологические препараты, а также системные глюкокортикостероиды), повышает вероятность развития вторичных инфекционных осложнений, не связанных с вирусной инфекцией COVID-19. К таким осложнениям относятся в первую очередь вторичная бактериальная пневмония, инфекция кровотока и инвазивные микозы [7, 8].

Более редким осложнением у пациентов с COVID-19 тяжелого течения выступают инфекции мочевыводящих путей (ИМВП).

Цель работы — представить успешный случай лечения осложненной инфекции мочевыводящих путей у пациента с новой коронавирусной инфекцией тяжелого течения в условиях ограниченного выбора антимикробной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлено клиническое наблюдение острого простатита с формированием абсцессов предстательной железы, гнойного эпидидиморхита, вызванных экстремально резистентным штаммом *Klebsiella pneumoniae*, у пациента, прошедшего лечение в ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы» в 2020 году. Клинический случай интересен как вследствие нетипичного осложнения при новой коронавирусной инфекции COVID-19 тяжелого течения, так и как пример необходимости междисциплинарного подхода в ведении пациентов.

Пациент Д., 58 лет, госпитализирован в ГКБ № 52 с внебольничной двусторонней полисегментарной пневмонией, вызванной SARS-CoV-2 (ПЦР «+»), тяжелой (КТ 3 — 74%) степени тяжести.

Анамнез заболевания: заболел остро за 3 дня до госпитализации, когда отметил появление сухого кашля, повышения температуры тела до 38,0 °С. Амбулаторно получал цефтриаксон, левофлоксацин. Была выполнена компьютерная томография органов грудной клетки — выявлены признаки вирусной пневмонии, наиболее вероятно, COVID-19, 3 степень поражения легких. Методом ПЦР в мазках из носо- и ротоглотки выявлена РНК SARS-CoV-2. Был госпитализирован в стационар в другом регионе, где проводилось лечение: азитромицин, гидроксихлорохин, эноксапарин, ацетилцистеин. Для дальнейшего специализированного лечения переведен в Городскую клиническую больницу № 52.

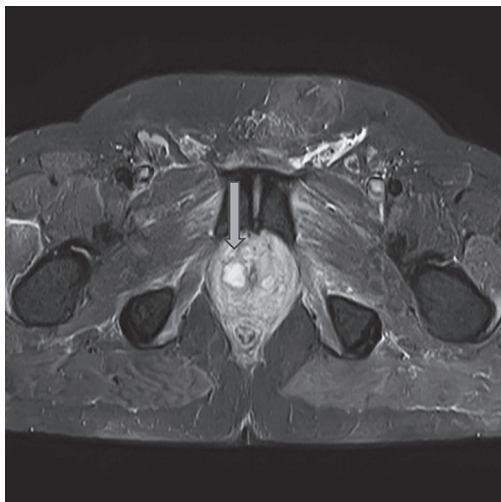
Перенесенные заболевания: гипертоническая болезнь II стадии, 3 степени повышения АД (достигнутая нормотензия), риск ССО 3 (высокий). Ожирение 2 степени (ИМТ 38,7 кг/м²). Сахарный диабет 2 типа, целевой уровень HbA1c до 7,0%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Больному начато проведение комбинированной лекарственной терапии инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2, согласно Временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7» (утв. Министерством здравоохранения РФ 03 июня 2020 г.): фавипиравир 800 мг × 2 раза в сутки; амоксициллин+сульбактам 1,5 г 3 раза в сутки; левофлоксацин 500 мг × 2 раза в сутки; далтепарин натрия 5000 МЕ × 2 раза в сутки подкожно, дексаметазон 8 мг 2 раза в сутки внутривенно. Также проводилась антигипертензивная, сахароснижающая терапия (несмотря на проведение инсулинотерапии во время госпитализации отмечались эпизоды гипергликемии до 20,0 ммоль/л). Учитывая наличие у пациента коморбидного фона, клинико-лабораторных признаков избыточного иммунного ответа («цитокинового шторма»), КТ-паттерна поражения легких, признаков дыхательной недостаточности, пациенту проведена генно-инженерная биологическая терапия: тоцилизумаб 800 мг в первые сутки стационарного лечения. В связи с сохраняющимися явлениями системной воспалительной реакции и дыхательной недостаточностью через 24 часа проведена повторная инфузия тоцилизумаб 400 мг. С целью пассивной иммунизации дважды выполнена трансфузия плазмы от доноров-реконвалесцентов с интервалом 72 часа.

Несмотря на проводимую терапию на 5 сутки госпитализации у пациента отмечена отрицательная динамика в виде нарастания дыхательной недостаточности, в связи с чем больной переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. Обеспечивалась респираторная поддержка: высокопоточная оксигенотерапия, сеансы неинвазивной вентиляции легких. С целью контроля водного баланса в отделении интенсивной терапии больному проводилось дренирование мочевого пузыря постоянным уретральным катетером Фолея, с постоянной заменой последнего каждые 24 часа. Спустя 10 суток пребывания пациента в отделении интенсивной терапии состояние больного стабилизировано, для дальнейшего лечения был переведен в линейное отделение.

После удаления уретрального катетера у пациента отмечено развитие клиники острого простатита, эпидидимо-орхита справа. По предварительным данным, в моче была выявлена ассоциация *Kl.pneumoniae* и *Pr.mirabilis*. Начата антибактериальная терапия дорипенем 500 мг 4 раза в сутки внутривенная продленная инфузия + гентамицин 480 мг 1 раз в сутки внутривенно. Через 72 часа от начала антибактериальной терапии клинический и лабораторный эффект не достигнуты: сохранялись жалобы на боли в яичках и внизу живота, гипертермия, умеренное повышение маркеров системной воспалительной реакции. Выполнено обследование: по данным МРТ малого таза выявлен абсцесс придатка правого яичка, абсцесс предстательной железы (рис.).



МРТ органов малого таза пациента Д.
Стрелкой обозначен абсцесс простаты

Учитывая наличие абсцесса придатка правого яичка, пациенту в срочном порядке выполнена ревизия органов мошонки, отмечен гнойный эпидидимо-орхит, в связи с чем выполнена орхифуникулектomia справа, также, учитывая наличие абсцессов предстательной железы, больному выполнены трансперинеальное дренирование абсцессов предстательной железы и троакарная цистостомия.

В связи с неэффективностью проводимой терапии, на основании результатов микробиологического исследования мочи (выделены культуры *Kl.pneumoniae*, обладающей фенотипом экстремальной резистентности, и *Pt.mirabilis*, продуцирующий бета-лактамазы расширенного спектра) произведена смена антибактериальной терапии: имипенем / циластатин 1,0/1,0 г раза в сутки + полимиксин В нагрузочная доза 200 мг, далее 150 мг каждые 12 часов внутривенно капельно (3 мг/кг/сут.). На фоне проводимой терапии отмечалась умеренная положительная динамика в виде нормотермии, регресса признаков системной воспалительной реакции, однако через 10 суток терапии отмечено новое ухудшение состояния: нарастание интоксикации, развитие острого почечного повреждения (III стадия по KDIGO), нового нарастания маркеров системной воспалительной реакции (С-реактивного белка, прокальцитонина).

По данным микробиологического исследования отделяемого из полости абсцесса простаты и мочи повторно выделен экстремально резистентный штамм *Kl.pneumoniae*. Таким образом, у пациента отмечено развитие осложненной ИМВП, вызванной грамотрицательным патогеном, демонстрирующим микробиологическую и клиническую резистентность ко всем классам антимикробных препаратов. На основании данных локального микробиологического мониторинга выдвинуто предположение о сочетанной продукции патогеном бета-лактамаз OXA-48 и NDM и приобретенной резистентности к полимиксинам. Проведена коррекция антибактериальной терапии (режим дозирования выбран с учетом актуальной функции почек): назначена комбинация цефтазидим / авибактам (Завицефта) 2,5 г 3 раза в сутки продленная внутривенная инфузия и азтреонам 1,0 г 4 раза в сутки внутривенно капельно. На фоне проводимой терапии состояние пациента стабилизировано (стойкая нормотермия, регресс

маркеров СВР), разрешилось острое почечное повреждение. При контрольном МРТ и ТРУЗИ предстательной железы и малого таза — положительная динамика. Пациенту были удалены дренажи из предстательной железы, через 3 недели в плановом порядке удалена цистостома. В стабильном состоянии пациент был выписан из стационара. В течение полугода после выписки из стационара состояние пациента стабильно, рецидивов ИМВП отмечено не было.

ДИСКУССИЯ

Заболеваемость осложненными инфекциями мочевыводящих путей (ИМВП) связана со специфическими факторами риска. Например, существует 10% ежедневный риск развития бактериурии с катетеризацией мочевого пузыря и до 25% риск прогрессирования бактериурии до ИМВП [9].

Пандемия COVID-19 привела к повышению вероятности развития осложненных ИМВП как за счет типичных факторов риска вторичных инфекций у госпитализированных пациентов (коморбидная патология, длительная госпитализация в стационар и отделения интенсивной терапии, длительная катетеризация мочевых путей, вынужденная обездвиженность), так и новыми факторами (применение иммуносупрессивных препаратов с целью купирования явлений «цитокинового шторма»). Независимым фактором риска селекции полирезистентных патогенов во время пандемии стало массовое, в том числе профилактическое, применение антимикробных препаратов (АМП), особенно обладающих негативным экологическим влиянием (фторхинолоны, цефалоспорины III поколения).

Указанные факторы в сочетании с неблагоприятными тенденциями распространения устойчивых микроорганизмов послужили фоном для увеличения частоты развития тяжелых вторичных инфекций, вызванных полирезистентной госпитальной флорой.

По данным Российской платформы анализа данных резистентности к антимикробным препаратам «AMRmap», в 2017-2019 годах ведущими госпитальными патогенами в России являлись *Kl. pneumoniae* — 26,7% (n=775 из 2905 проанализированных штаммов), *Ps.aeruginosa* — 18,1% (n=526), *E.coli* — 17% (n=495), *Ac.baumannii* — 16,1% (n=468). Изоляты *Kl. pneumoniae* демонстрировали устойчивость к цефалоспорином III и IV в 89,9% случаев, к имипенему — 26,8%. Все госпитальные штаммы *Ps.aeruginosa* были резистентны к цефалоспорином III и IV генерации, к карбапенемам устойчивы 66,3% патогенов. Из исследованных изолятов *E.coli* 66% были резистентны к цефалоспорином III и IV, к карбапенемам — 2,8%. Госпитальные штаммы *Ac.baumannii* были устойчивы к карбапенемам в 87,4% случаев [10, 11]. Продукция бета-лактамаз — основной механизм приобретенной устойчивости к антибактериальным препаратам. В 2019 году резистентность 67,6% нозокомиальных штаммов *Kl.pneumoniae* была обусловлена карбапенемазой OXA-48, 31,7% — металлобеталактамазой NDM, в том числе их сочетанием между собой или с другими бета-лактамазами [10].

При инфицировании нозокомиальными штаммами *Enterobacterales* (в том числе *Kl.pneumoniae*) терапия карбапенемами в стандартных режимах дозирования в большинстве случаев неэффективна. Ни одного режима терапии с доказанной

эффективностью при осложненных госпитальных инфекциях мочевых путей не существует. В качестве вариантов лечения осложненных ИМВП, вызванных XDR-патогенами (Extensively drug-resistant bacteria — штаммы бактерий, проявляющие резистентность ко всем исследованным антибиотикам за исключением 1-2 классов АМП), рассматриваются комбинации карбапенем + аминогликозид + полимиксин, карбапенем + аминогликозид + фосфомицин, тигециклин + аминогликозид, тигециклин + полимиксин. Все указанные режимы антимикробной терапии наряду с ограниченными данными по эффективности имеют дополнительные негативные факторы: повышение риска развития острого почечного повреждения при комбинации полимиксина и аминогликозида, неоптимальные параметры фармакокинетики полимиксина В и тигециклина при лечении ИМВП [12, 13].

В 2019 году в ГКБ № 52 проведено генетическое исследование ведущих госпитальных патогенов, устойчивых к карбапенемам. Из 11 штаммов *Kl.pneumoniae* продуцировали карбапенемазу OXA-48 в 5 случаях, 3 штамма продуцировали металлобеталактамазу типа NDM, а 3 штамма имели сочетание ферментов NDM и OXA-48 [14].

Таким образом, на основании региональных эпидемиологических данных и результатов локального микробиологического мониторинга, в представленном клиническом случае терапевтические возможности для лечения осложненной ИМВП, вызванной XDR-штаммом *Kl.pneumoniae*, были крайне ограничены. Неэффективность комбинированной терапии с включением карбапенема и аминогликозида, карбапенема и полимиксина В, развитие острого почечного повреждения, потребовали пересмотра тактики антимикробной терапии — назначения комбинированной терапии цефтазидим / авибактам и азтреонам.

Авибактам — первый ингибитор беталактамаз небеталактаманной структуры. Цефтазидим / авибактам — единственный доступный на рынке препарат, содержащий авибактам. Особенности строения молекулы обеспечивают уникальные свойства авибактама, в первую очередь — активность против бета-лактамаз, на которые не действуют ингибиторы I поколения (клавуланат, сульбактам, тазобактам), в том числе в отношении карбапенемаз, распространенных у *Kl. pneumoniae* — KPC и OXA-48. При добавлении авибактама к цефтазидиму чувствительность грамотрицательных бактерий, продуцирующих беталактамазы клас-

сов А и С, а также OXA-48 повышается до 1024 раз [15]. При этом авибактам не способен инактивировать металлобеталактамазы. Азтреонам проявляет устойчивость к гидролизу металлобеталактамазами, в том числе NDM. Таким образом, комбинированное назначение цефтазидим / авибактама обосновано тем, что азтреонам сохраняет свою активность в отношении продуцентов металлобеталактамаз, а авибактам предотвращает его разрушение сериновыми протеазами, в том числе OXA-48. Эффективность комбинации цефтазидим / авибактама и азтреонама в отношении бактериемий, обусловленных грамотрицательными бактериями-продуцентами металлобеталактамаз, была продемонстрирована в исследовании Falcone M с соавторами [16].

Сочетание адекватной хирургической санации и проводимой антибактериальной терапии привели к регрессу проявлений осложненной инфекции мочевых путей и клиническому выздоровлению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В период пандемии COVID-19 значительное влияние на смертность пациентов оказывают не только непосредственно SARS-CoV-2, но и вторичные инфекции различных локализаций. Представлено нетипичное осложнение новой коронавирусной инфекции у госпитализированного пациента после применения высоких доз блокатора рецепторов к ИЛ-6 и глюкокортикостероидов. В ведении пациентов с тяжелым течением COVID-19 важен мультидисциплинарный подход, осторожность клиницистов в отношении ко-инфекций. Коморбидная патология (ожирение, сахарный диабет 2 типа с декомпенсацией показателей углеводного обмена), длительная катетеризация мочевых путей, продолжительная госпитализация, в том числе в отделение интенсивной терапии, иммуносупрессия создали условия для инфицирования *Kl.pneumoniae*, демонстрирующей микробиологическую и клиническую резистентность ко всем исследованным классам антибактериальных препаратов, в том числе к карбапенемам, аминогликозидам и полимиксинам. Применение комбинации цефтазидим / авибактама и азтреонама — перспективная терапевтическая опция для лечения инфекций, вызванных экстремально резистентными штаммами *Enterobacterales*, у которых по данным регионального и локального микробиологического мониторинга ожидается сочетанная продукция сериновых протеаз и металлобеталактамаз.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Насонов Е. Л. Коронавирусная болезнь-2019 (COVID-19): значение ингибиторов ИЛ-6 // Пульмонология. – 2020; 30 (5): 629-644. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2020-30-5-629-644>.
2. Addition of tocilizumab to the standard of care reduces mortality in severe COVID-19: a systematic review and meta-analysis / Boregowda U., Perisetti A., Nanjappa A. et al. // Front Med. (2020) 7:586221. 10.3389/fmed.2020.586221.
3. Temporal Clinical and Laboratory Response to Interleukin-6 Receptor Blockade With Tocilizumab in 89 Hospitalized Patients With COVID-19 Pneumonia / Fomina D. S., Lysenko M. A., Beloglazova I. P. et al. // Pathog Immun. – 2020 Oct 2;5(1):327-341. doi: 10.20411/pai.v5i1.392. PMID: 33089038; PMCID: PMC7556411.
4. Сравнительный анализ применения тоцилизумаба при тяжелых COVID-19-ассоциированных пневмониях у пациентов разных возрастных групп / Фомина Д. С., Потешкина Н. Г., Белоглазова И. П. и др. // Пульмонология. – 2020; 30 (2): 164–172. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-164-172.
5. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-2019) : Временные методические рекомендации. Версия 10 (08.02.2021) / Авдеев С. Н., Адамян Л. В., Алексеева Е. И. и др. – Москва, 2021.
6. Клинический протокол лечения больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на стационарном лечении в медицинских организациях государственной системы здравоохранения города Москвы / М. Б. Анциферов, Л. С. Аронов, А. С. Белевский [и др.]; под редакцией А. И. Хрипуна. – М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2020. – 28 с.: ил.
7. The microbial coinfection in COVID-19 / Chen X., Liao B., Cheng L. et al. // Appl Microbiol Biotechnol. – 2020; 104 (18):7777-7785. doi:10.1007/s00253-020-10814-6.

8. Rationale and evidence on the use of tocilizumab in COVID-19: a systematic review / Cortegiani A., Ippolito M., Greco M. et al. // *Pulmonology*. – 2021 Jan-Feb;27(1):52-66. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.07.003.
9. Sabih A., Leslie S. W. Complicated Urinary Tract Infections. 2021 Feb 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 28613784.
10. AMRmap: интернет-платформа мониторинга антибиотикорезистентности / Кузьменков А. Ю., Трушин И. В., Авраменко А. А. и др. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2017. – Т.19, № 2. – С. 84-90.
11. Виноградова А. Г., Кузьменков А. Ю. Практическое применение AMRmap: элементы подхода «от общего к частному» на примере *Klebsiella pneumoniae* // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2019. – Т.21, № 2. – С. 181-186. DOI: 10.36488/смач.2019.2.181-186.
12. Kaye A. G., Siegel R. The efficacy of IL-6 inhibitor tocilizumab in reducing severe COVID-19 mortality: a systematic review // *Peer J*. 2020;8:e10322. 10.7717/peerj.10322.
13. Treatment of urinary tract infections in the era of antimicrobial resistance and new antimicrobial agents / Bader M. S., Loeb M., Leto D., Brooks A. A. // *Postgrad Med*. – 2020 Apr;132(3):234-250. doi: 10.1080/00325481.2019.1680052.
14. Изучение случаев бактериемии грамотрицательными патогенами с множественной и экстремальной устойчивостью к антибиотикам в реальной клинической практике / Журавлева М. В., Родионов Б. А., Лысенко М. А. и др. // *Антибиотики и Химиотерапия*. – 2021;66(3-4):27-34. <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2021-66-3-4-27-34>.
15. Козлов Р. С., Стецюк О. У., Андреева И. В. Цефтазидим-авибактам: новые «правила игры» против полирезистентных грамотрицательных бактерий // *КМАХ*. – 2018. том 20, № 1, с. 24-34.
16. Efficacy of Ceftazidime-avibactam Plus Aztreonam in Patients With Bloodstream Infections Caused by Metallo- β -lactamase-Producing Enterobacterales / Falcone M., Daikos G. L., Tiseo G. et al. // *Clin Infect Dis*. – 2021 Jun 1;72(11):1871-1878. doi: 10.1093/cid/ciaa586. PMID: 32427286.

Сведения об авторах

С.С. Андреев — заведующий отделом клинической фармакологии
 Т.К. Исаев — кандидат медицинских наук
 Р.Н. Трушкин — доктор медицинских наук
 Д.Ф. Кантимеров — кандидат медицинских наук

Information about authors

S. S. Andreev — Head of Clinical Pharmacology Department
 T. K. Isaev — MD
 R. N. Trushkin — Doctor of Science (Medicine)
 D. F. Kantimerov — MD

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 11.08.2021; одобрена после рецензирования 18.10.2021; принята к публикации 08.11.2021.
 The article was submitted 11.08.2021; approved after reviewing 18.10.2021; accepted for publication 08.11.2021.