

Сравнительный анализ эффективности энтеральных и парентеральных антибактериальных препаратов при сепсисе нейрореанимационных пациентов

Ю. Ю. КИРЯЧКОВ^{1,2}

¹ Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

² Федеральный научный клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования — провести анализ эффективности микробиологических исследований и применения парентеральных и энтеральных форм антибактериальных препаратов при сепсисе у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии. **Материал и методы.** В исследование включены 40 пациентов (мужчин — 23, женщин — 17, средний возраст — 50,43±2,84). У выживших и умерших от сепсиса пациентов проведена оценка вида, продолжительности, общего количества парентерально и энтерально используемых антибиотиков. Изучено прогностическое значение микробиологических показателей мочи, трахеобронхиального аспириата, венозной крови, ликвора, интравенозного фрагмента центрального венозного катетера с определением абсолютного и относительного числа случаев положительной и отрицательной микробиологической культуры. **Результаты.** У всех 40 обследуемых пациентов из мочи и трахеобронхиального дерева, венозной крови, ликвора и интравенозного сегмента центрального венозного катетера выделены 22 микробиологические культуры, из них выявлено в трахеобронхиальном аспирате — 17 видов, моче — 10, венозной крови — 10, ликворе — 8, интравенозном сегменте центрального венозного катетера — 10. Из 22 микроорганизмов 9 (40,9%) изолятов являлись представителями энтеробактерий. У пациентов использованы 23 вида парентеральных антибиотиков и 10 видов энтеральных и ингаляционных антибактериальных препаратов. **Заключение.** Обнаружение *Providencia stuartii* в бронхиальном аспирате и *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* в моче достоверно ассоциировалось с группой умерших пациентов, что можно считать прогностическим неблагоприятным фактором. Амикацин сульфат внутривенно при длительном использовании, а также фосфомицин и ципрофлоксацин при энтеральном введении повышают выживаемость пациентов при сепсисе.

Ключевые слова: микробиологическое исследование; антибиотикорезистентность; фосфомицин; ципрофлоксацин; микробиота

Для цитирования: Кирячков Ю. Ю. Сравнительный анализ эффективности энтеральных и парентеральных антибактериальных препаратов при сепсисе нейрореанимационных пациентов. *Антибиотики и химиотер.* 2025; 70 (3–4): 47–54. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-47-54>. EDN: MNPFYW.

Comparative Analysis of the Effectiveness of Enteral and Parenteral Antibacterial Drugs in Sepsis of Patients with Brain Damage

YURI YU. KIRYACHKOV^{1,2}

¹ Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

² Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, Moscow, Russia

Abstract

The aim of the study was to analyze the effectiveness of microbiological studies and the use of parenteral and enteral forms of antibacterial drugs in sepsis of patients with brain damage of various etiologies. **Material and methods.** The study included 40 patients (23 men, 17 women, average age 50.43±2.84). In patients who survived and died from sepsis, the type, duration, as well as the total amount of parenteral and enteral antibiotics, were assessed. The prognostic value of microbiological parameters of urine, tracheobronchial aspirate, venous blood, cerebrospinal fluid, and intravenous fragment of the central venous catheter was studied, with the absolute and relative number of cases of positive and negative microbiological culture determined. **Results.** In all 40 examined patients, 22 microbiological cultures were isolated from urine and the tracheobronchial tree, venous blood, cerebrospinal fluid, and the intravenous segment of the central venous catheter, of which 17 species were found in tracheobronchial aspirate, 10 in urine, 10 in venous blood, 8 in cerebrospinal fluid, and 10 in the intravenous segment of the central venous catheter. Of the 22 microorganisms, 9 (40.9%) isolates were representatives of enterobacteria. The patients were given 23 types of parenteral antibiotics and 10 types of enteral and inhalation antibacterial drugs. **Conclusion.** Detection of *Providencia stuartii*

*Адрес для корреспонденции:
E-mail: kirychyu@yandex.ru



EDN: MNPFYW

*Correspondence to:
E-mail: kirychyu@yandex.ru



in bronchial aspirate and *Acinetobacter baumannii*, *Escherichia coli* in urine was reliably associated with the group of deceased patients, which can be considered an unfavorable prognostic factor. Administration of amikacin sulfate intravenously with long-term use, as well as fosfomycin and ciprofloxacin with enteral administration, increase the survival of patients with sepsis.

Keywords: microbiological research; antibiotic resistance; fosfomycin; ciprofloxacin; microbiota

For citation: Kiryachkov Yu. Yu. Comparative analysis of the effectiveness of enteral and parenteral antibacterial drugs in sepsis of patients with brain damage. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2025; 70 (3–4): 47–54. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-70-3-4-47-54>. EDN: MNPFYW.

Введение

Сепсис остаётся одной из основных причин заболеваемости и смертности во всём мире, с повышенным бременем экономических ресурсов [1]. Получение микробиологической культуры различных сред организма и назначение антибиотиков — наиболее распространённый метод диагностики и лечения, используемый при генерализованной инфекции [2]. Антибактериальная терапия является одним из важнейших медицинских достижений двадцатого века; однако распространение множественной лекарственной устойчивости угрожает достигнутым успехам интенсивного лечения инфекций [3]. Тщательный микробиологический мониторинг патогенов, применение антибиотиков резерва не привели к радикальному улучшению исходов интенсивной терапии сепсиса.

Цель исследования — провести сравнительный анализ клинической эффективности применения парентеральных и энтеральных форм антибактериальных препаратов при сепсисе у пациентов с повреждением головного мозга различной этиологии.

Материал и методы

В ретроспективное когортное исследование включены 40 пациентов (мужчин — 23, женщин — 17, средний возраст — $50,43 \pm 2,84$), находящиеся в Федеральном научном клиническом центре реаниматологии и реабилитологии (ФНКЦ РР) в 2017–2022 гг. Выборку составили пациенты в период после 6 нед. (после завершения острого и острейшего периодов) с последствиями черепно-мозговой травмы (ЧМТ) ($n=8$; 20%); острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) ($n=12$; 30%); аноксического повреждения головного мозга ($n=11$; 27,5%); субарахноидального кровоизлияния ($n=9$; 22,5%). Все пациенты были с установленным диагнозом — сепсис. Бактериальная инфекция в виде полисегментарной пневмонии была основана на клинико-диагностических методах. У 37 пациентов сепсис развился на фоне 2-сторонней полисегментарной пневмонии, у 3 — сепсис неустановленной этиологии, 28 (70%) пациентов имели симптомы септического шока. По результатам последовательной оценки органной недостаточности (SOFA) при её увеличении на 2 или более балла от исходного уровня был диагностирован сепсис, септический шок на основании симптомов сепсиса с развитием гемодинамической нестабильности и применения вазопрессоров.

Изучено прогностическое значение микробиологических паттернов у выживших и умерших пациентов от сепсиса, а именно:

1) Микробиологическое исследование мочи, трахеобронхиального аспирата, венозной крови, ликвора, интравенозного фрагмента центрального венозного катетера с опреде-

лением абсолютного и относительного числа случаев положительной и отрицательной микробиологической культуры.

2) Оценка вида, продолжительности, общего количества парентерально и энтерально используемых антибиотиков. Культивирование микробов выполнялось на селективных и хромогенных питательных средах, с использованием автоматизированных систем BD BACTEC 9050, BD Crystal, BD Phoenix (США).

Ограничения исследования. В данной работе рассчитывали количество выделенных патогенов в выполненных пробах. В ряде случаев микробиологические исследования мочи, трахеобронхиального аспирата, венозной крови, ликвора, внутрисосудистого фрагмента центрального венозного катетера выполнялись многократно у одного и того же пациента, а в ряде случаев выполнялись изолировано по 1–2 средам. Отсутствовали исследования ликвора или внутрисосудистого фрагмента центрального венозного катетера у пациентов без клиники менингита и у пациентов без установленного центрального венозного катетера. Чтобы вычислить процент выделенных патогенов в выполненных пробах — количество проб с выделенными патогенами делилось на сумму (количество проб с выделенными патогенами + количество проб с не найденными патогенами) и полученное значение умножалось на 100. Например, *Klebsiella pneumonia* выделена в 57 выполненных пробах и не найдена в 176 (57/176), соответственно данный патоген найден в 24,46% проведённых исследованиях.

Статистическая обработка полученных данных, проведена с использованием программы MedCalc Software, версия 18.10.2. Достоверными признавались различия при $p \leq 0,05$. «Нулевая» гипотеза оценивалась с применением критериев Пирсона χ^2 , анализа дисперсий выборок (Anova-analysis of variance).

Результаты

У всех 40 обследуемых пациентов из мочи, трахеобронхиального дерева, венозной крови, ликвора и ЦВК выделены 22 микробиологические культуры, из них в трахеобронхиальном аспирате — 17, моче — 10, венозной крови — 10, ликворе — 8, интравенозном сегменте центрального венозного катетера — 10 патогенов. Из взятых проб выявлено: *Klebsiella pneumonia* 57/176 (24,46%); *Pseudomonas aeruginosa* 37/189 (16,37%); *Proteus mirabilis* 32/202 (13,67%); *Enterococcus faecalis* 18/119 (13,13%); *Acinetobacter baumannii* 22/151 (12,71%) (в венозной крови не обнаружен); *Staphylococcus aureus* 11/105 (9,48%); *Serratia marcescens* 16/161 (9,039%); *Candida albicans* 16/215 (6,92%); *Escherichia coli* 10/163 (5,78%); *Enterococcus aerogenes* 3/55 (5,17%); *Staphylococcus haemolyticus* 4/76 (5,0%); *Staphylococcus pasteurii* 2/44 (4,34%); *Providencia stuartii* 4/118 (3,27%); *Streptococcus oralis* 1/39 (2,5%); *Morganella morganii* 2/79 (2,46%); *Enterobacter cloacae* 1/43 (2,27%); *Streptococcus viridans* 1/53 (1,85%); *Candida quilliermondi* 1/57 (1,7%); *Stenotrophomonas*

maltoiphilia 1/63 (1,56%); *Chryseobacterium meningosepticum* 1/75 (1,31%); *Staphylococcus epidermidis* 1/5 (16,6%); *Rhizobium radiobacter* 1/18 (5,26%). Из 22 микроорганизмов 9 (40,9%) изолятов являются представителями энтеробактерий, 11 (50%) патогенов относятся к грамотрицательным бактериям; 60/53 (53,09%) — количество микроорганизмов, вырабатывающих бета-лактамазу расширенного спектра (ESBL — Extended-spectrum beta-lactamases), 5/77 (6,09%) — метициллинорезистентные стафилококки (MRSA).

Из 40 пациентов были выделены 2 клинические группы: 1-ю группу ($n=15$, средний возраст $51,2\pm 3,12$; мужчин — 10, женщин — 5) составили пациенты с благоприятным результатом развития и интенсивной терапии сепсиса (выжившие). 2-ю группу ($n=254$, средний возраст $50,6\pm 2,59$, мужчин — 13, женщин — 12) составили пациенты с неблагоприятным результатом развития и интенсивной терапии сепсиса (умершие).

В трахеобронхиальном аспирате суммарно статистических различий между 1-й и 2-й группами пациентов по обнаруженным патогенам не найдено (табл. 1). Достоверные различия по микробиологическим культурам трахеобронхиального аспирата между 1-й и 2-й группами получены только по наличию *Providencia stuartii*, обнаруженным у умерших пациентов (2 группа) в 8,1% случаев и никогда не обнаруживалась у выживших, что можно считать прогностическим неблагоприятным фактором.

Статистические различия по микробиологическим культурам мочи между 1-й и 2-й группами получены только по *Acinetobacter baumannii* и *Escherichia coli*, нахождение которых ассоциировалось с группой умерших пациентов (2 группа). Других статистических различий между 1-й и 2-й группами пациентов по обнаруженным патогенам в моче не найдено (табл. 1).

В ликворе в 1-й группе из 8 микробиологических культур, суммарно высеянных из данной

Таблица 1. Микробиологические данные пациентов выживших (1-я группа) и умерших (2-я группа) при сепсисе по отношению к общему количеству патогенов в данной биологической среде

Table 1. Microbiological data of patients who survived (Group 1) and died (Group 2) from sepsis in relation to the total number of pathogens in a given biological environment

Субстрат микробиологического исследования (число обнаруженных микроорганизмов)	Вид возбудителя	Абсолютное и относительное число случаев микроорганизмов в группах пациентов		χ^2 различия между 1-й и 2-й группами	Достоверность отличия между 1-й и 2-й группами
		1-я группа ($n=15$)	2-я группа ($n=25$)		
Трахеобронхиальный аспират (17)	Грамотрицательные микроорганизмы	10/5(66,6%)	8/3(72,7%)	0,109	0,741
	Патогены группы ESKAPE	5/10(33,3%)	4/7(36,3%)	0,026	0,873
	Группа энтеробактерий	7/8(46,6%)	6/5(54,5%)	0,156	0,692
	Всего патогенов	15/17(88,2%)	11/17(64,7%)	0,350	0,554
Моча (10)	Грамотрицательные микроорганизмы	4/2(66,6%)	6/3(66,6%)	0,024	0,876
	Патогены группы ESKAPE	2/4(33,3%)	3/6(33,3%)	0	($p>0,05$)
	Группа энтеробактерий	4/2(66,6%)	5/4(55,5%)	0,185	0,667
	Всего патогенов	6/10(60%)	9/10(90%)	0,345	0,557
Венозная кровь (10)	Грамотрицательные микроорганизмы	2/4(33,3%)	4/2(66,6%)	1,333	0,249
	Патогены группы ESKAPE	1/5(16,6%)	4/2(66,6%)	3,086	0,079
	Группа энтеробактерий	3/3(50%)	4/2(66,6%)	0,343	0,559
	Всего патогенов	6/10(60%)	6/10(60%)	0	($p>0,05$)
Ликвор (8)	Грамотрицательные микроорганизмы	1/0(100%)	6/2(75%)	0,321	0,571
	Патогены группы ESKAPE	1/7(12,5%)	3/5(37,5%)	6,349	0,012 ($p<0,05$)
	Группа энтеробактерий	0/1(0%)	4/4(50%)	0,9	0,343
	Всего патогенов	1(12,5%)	8(100%)	3,781	0,052
ЦВК (10)	Грамотрицательный вид микроорганизмов	4/3 (57,14%)	6/3(66,6%)	0,152	0,697
	Патогены группы ESKAPE	3/4(42,8%)	3/6(33,3%)	0,152	0,697
	Группа энтеробактерий				
	Всего патогенов	7/10(70%)	9/10(90%)	0,139	0,709

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистические различия; патогены ESKAPE группы (*E. faecium*, *S. aureus*, *K. pneumoniae*, *A. baumannii*, *P. aeruginosa* и *Enterobacter* spp. — *E. cloacae*, *E. aerogenes*).

Note. The headings of the table with statistical differences are highlighted in bold; pathogens of the ESKAPE GROUP (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Enterobacter species* — *Enterobacter cloacae*, *E. aerogenes*).

биологической среды, обнаружен только 1 патоген — *Pseudomonas aeruginosa*. Во 2-й группе в ликворе найдены все 8 (100%) патогенов, 3 (37,5%) вида из которых составили патогены ESKAPE группы — грамотрицательные бактерии, 4 (50%) вида представляли энтеробактерии. Именно по количеству патогенов ESKAPE группы в ликворе получена статистическая разница, и данный фактор может оказывать влияние на разницу в выживаемости пациентов (см. табл. 1).

Статистических различий по микробиологическим культурам венозной крови и из центрального венозного катетера между 1-й и 2-й группами не выявлено (см. табл. 1).

Данные о видах парентерального и энтерального применения антибактериальных препаратов у выживших пациентов (1-я группа) и умерших (2-я группа) при генерализованной инфекции представлены в табл. 2–4. Парентеральное применение для 1-й и 2-й групп пациентов представлено 23 антибактериальными и противогрибковыми препаратами. Общее количество использованных антибактериальных препаратов в 1-й и 2-й группах оказалось равным и составило 21 лекарственный препарат. Амикацин сульфат 250 мг × 3 раза в сутки в/в в 1-й группе пациентов достоверно длительнее применялся в сравнении со 2-й группой пациентов, что возможно влияет на результаты лечения. Все остальные парентерально применённые 20 антибиотиков не оказали влияния на выживаемость пациентов в исследуемых группах. Общее количество парентерально применённых антибактериальных препаратов, а также количество курсов в/в антибактериальной терапии (более 3 сут) на 1 пациента в 1-й и 2-й группах пациентов статистической разницы не имели.

10 антибактериальных и противогрибковых препаратов применяли энтерально и ингаляционно в 1-й и 2-й группах пациентов. Общее количество энтерально и ингаляционно использованных антибактериальных препаратов в 1-й и 2-й группах оказалось равным и составило 8 препаратов. Рифаксимин (Альфа нормикс) 200 мг 2 раза в сутки достоверно длительнее (в днях) применялся во 2-й группе по сравнению с 1-й группой, что указывает на отсутствие его влияния на исход и выживаемость пациентов с генерализованной инфекцией. Энтеральное использование фосфомицина (монурала) как в длительности применения (в днях), так и абсолютном числе случаев применения ассоциировано с выживаемостью пациентов (1-я группа) и имеет статистическую разницу по сравнению со 2-й группой. Энтеральное использование цiproфлоксацина в абсолютном числе случаев применения также достоверно выше в группе выживших пациентов в сравнении с умершими (см. табл. 2). Общее ко-

личество энтеральных и ингаляционно применённых антибактериальных препаратов, а также количество курсов энтеральной (пероральной) антибактериальной терапии (более 3 сут) на одного пациента в 1-й группе достоверно больше в сравнении с 2-й группой пациентов. Количество дней без использования в/в или энтеральных антибактериальных препаратов, а также индекс их использования (количество дней антибактериальной терапии/ койко дни) не имеет статистической разницы в группах пациентов.

Обсуждение

Основными патогенами в биологических средах в проведённом исследовании являлись грамотрицательные микроорганизмы и энтеробактерии. Прослеживается появление минимальной разницы в результатах микробиологического прикроватного мониторинга среди выживших и умерших пациентов от сепсиса, что косвенно указывает на снижение значимости рутинных методов обнаружения того или иного бактериального агента в средах (кровь, бронхи, моча, ликвор и т. д.) организма.

Изолированное нахождение *P. stuartii* в бронхиальном аспирате и *A. baumannii*, *E. coli* в моче и по количеству патогенов ESKAPE группы в ликворе ассоциировалось с группой умерших пациентов. Значимые статистические отличия по благоприятным и неблагоприятным исходам лечения сепсиса связаны с увеличением выживаемости пациентов при применении энтеральных форм антибиотиков. Эта находка, возможно, связана с учётом большей высеваемости из биологических сред организма энтеробактерий и патогенов, которые могут факультативно обитать в кишечнике пациента.

Несмотря на то, что *A. baumannii*, *P. aeruginosa*, стрептококки, стафилококки, грибы, выявленные в проведённом исследовании, не являются энтеробактериями, тем не менее, они обнаруживаются и могут обитать в кишечнике здоровых и больных пациентов. Эффективность энтеральных антибактериальных средств указывает на критическое значение моделирования микробиоты. Полученные данные согласуются с рядом современных научных работ. Сепсис был охарактеризован как дисрегулируемый иммунный ответ на продолжающуюся или предполагаемую инфекцию, роль микробиома как ключевого фактора, влияющего на септический ответ, возрастает [4, 5].

У пациентов в критическом состоянии происходит изменение микробиома, при котором он становится патобиомом, развивается гиперпроницаемость кишечной стенки, что способствует транслокации патогенов и возникновению сепсиса [6]. Именно эти факторы вероятно

Таблица 2. Данные парентерального применения антибактериальных препаратов у выживших пациентов (1-я группа) и умерших (2-я группа) при генерализованной инфекции

Table 2. Data on the parenteral use of antibacterial drugs in patients who survived (group 1) and died (group 2) with generalized infection

Антибактериальный препарат (дозировка, кратность)	Применение в днях в группах пациентов		Критерий Фишера (F) или Стьюдента (S) и достоверность различия между 1-й и 2-й группами	Абсолютное число случаев применения антибактериального препарата и % случаев в группах пациентов		χ^2 и достоверность различия между 1-й и 2-й группами
	1-я группа	2-я группа		1-я группа (n=15)	2-я группа (n=25)	
	Ванкомицин (гликопептид) 1,0 г 2 раза/сут в/в	14±1,67		14,3±3,2	0,00501 (F) (p=0,944181)	
Полимиксин В 1,5–2,5 мг/кг 2 раза/сут в/в	26	0	—	1 (6,66%)	0	1,602 (p=0,206)
Меропенем 1–2 г 2 раза/сут в/в	20,2±4,04	20,23±4,1	0,15826 (F) (p=0,694013)	11 (73,3%) (p=0,79)	16 (64%)	0,071
Имипенем/Циластин 500 + 500 мг в/в 2–4 раза/сут	12±5,91	13,14±2,17	0,04238 (F) (p=0,841024)	5 (33,3%)	7 (28%)	0,068 (p=0,795)
Линезолид 600 мг 2 раза/сут в/в	18,3±2,78	16,4±6,3	0,27 (S) (p=0,793165)	4 (26,6%)	10 (40%)	0,363 (p=0,548)
Амоксициллин + клавулановая кислота 1,2 г препарата (1000 мг + 200 мг) 3 раза/сут в/в	5,5±2,5	10,3±5,48	0,8 (S) (p=0,506757)	2 (13,3%)	3 (12%)	0,012 (p=0,914)
Кларитромицин 500 мг 2 раза/сут в/в	8±0	4±0,57	—	2 (13,3%)	3 (12%)	0,012 (p=0,914)
Цефоперазон/сульбактам 2 г 2 раза/сут в/в	19,5±3,05	14,8±2,57	1,13527 (F) (p=0,309482)	5 (33,3%)	8 (32%)	0,004 (p=0,951)
Бакперазон 1–2 г 2 раза/сут в/в	13,1±4,13	9,4±3,44	0,42827 (F) (p=0,527602)	7 (46,6%)	5 (20%)	1,641 (p=0,201)
Цефтриаксон 2 г 2 раза/сут в/в	3±0	9,3±3,28	—	1 (6,6%)	3 (12%)	0,246 (p=0,621)
Цефепим 2 г 2 раза/сут в/в	10±2,0	12,8±6,31	—	2 (13,3%)	7 (28%)	0,757 (p=0,385)
Цефотаксим 2 г 3 раза/сут в/в	0	17,4±2,38	—	0	5 (20%)	2,813 (p=0,094)
Цефтазидим 1 г 2 раза/сут в/в	11±4,35	12,3±4,81 (p=0,850137)	0,21 (S)	3 (20%)	3 (12%)	0,342 (p=0,559)
Тиенам 0,5–1 г 3–4 раза/сут в/в	4±0	0	—	1 (6,6%)	0 (0%)	1,602 (p=0,206)
Эртапенем 500 мг — 1 г 1–2 раза/сут в/в	0	15±0	—	0	1 (4%)	0,591 (p=0,442)
Бисептол 960 мг 2 раза/сут в/в	8±0	9,75±1,84	—	1 (6,6%)	4 (16%)	0,594 (p=0,441)
Гентамицин сульфат 80 мг 3 раза/сут в/в	10,5±5,3	5±0	—	2 (13%)	2 (8%)	0,24 (p=0,625)
Амикацин сульфат 250 мг 3 раза/сут в/в	18,9±3,23	10,5±2,42	4,42156 (F) (p=0,046159)	10 (66,6%)	16 (64%)	0,006 (p=0,038)
Флуконазол 200 мг 1 раз/сут в/в	15±3,32	11±2,51	0,96 (S) (p=0,366802)	6 (40%)	4 (16%)	1,663 (p=0,198)
Ципрофлоксацин 200 мг 2 раза/сут в/в	13±4,0	13,5±6,03	0,07 (S) (p=0,949259)	2 (13,3%)	4 (16%)	0,039 (p=0,844)
Левифлоксацин 500 мг 2 раза/сут в/в	7,3±3,38	5±2,48	0,55 (S) (p=0,621449)	3 (21,4%)	2 (8%)	0,937 (p=0,333)
Пефлоксацин 400 мг 2 раза/сут в/в	14±0	20±0	—	1 (6,6%)	1 (4%)	0,126 (p=0,723)
Метрогил 500 мг 3 раза/сут в/в	34±0	14±0,81	—	1 (6,6%)	4 (16%)	0,594 (p=0,441)
Общее количество парентерально назначенных антибиотиков				21	21	1,3 (p=0,255)

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистические различия.

Note. Statistical differences are highlighted in bold.

и послужили причиной более эффективного применения энтеральных форм по сравнению с парентеральными антибактериальными препаратами в лечении сепсиса. Большая клиниче-

ская успешность применения энтеральных форм в сравнении с парентеральными антибиотиками при сепсисе также продемонстрирована в работе [7].

Таблица 3. Данные энтерального и ингаляционного применения антибактериальных препаратов у выживших пациентов (1-я группа) и умерших (2-я группа) при генерализованной инфекции
Table 3. Enteral and inhalation use of antibacterial drugs in patients who survived (group 1) and died (group 2) with generalized infection

Антибактериальный препарат (дозировка, кратность)	Применение в днях в группах пациентов		Критерий Фишера (F) или Стьюдента (S) и достоверность различия между 1-й и 2-й группами	Абсолютное число (%) и случаев применения в группах пациентов		χ^2 и достоверность различия между 1-й и 2-й группами
	1-я группа	2-я группа		1-я группа (n=15)	2-я группа (n=25)	
Ванкомицин 125–250 мг 3–4 раза/сут	21±4,07	14,8±1,31	1,30301 (F) ($p=0,269489$)	9 (60%)	9 (36%)	0,8 ($p=0,372$)
Колистин 1 млн ед 2 раза/сут ингаляции	15,8±2,9	21,8±11,73	0,28977 (F) ($p=0,603423$)	6 (40%)	5 (20%)	1,035 ($p=0,31$)
Рифаксимин 200 мг 2 раза в сут	0	9,66±3,7	2,64 (S) ($p=0,018583$)	0	3 (12%)	1,728 ($p=0,189$)
Монурал 1–3 г 1 раз/сут 3–6 г/сут	6,75±1,1	0	6,13 (S) ($p=0,000002$)	4 (26,6%)	0	5,769 ($p=0,017$)
Ципрофлоксацин 250 мг 2 раза/сут	11,5±2,6	15±0	1,35(S) ($p=0,189873$)	4 (26,6%)	1 (4,0%)	4,404 ($p=0,036$)
Флуконазол 150–200 мг/сут	12±0	10±0	—	1 (6,6%)	1 (4,0%)	0,126 ($p=0,723$)
Амоксиклав 625 мг 3 раза/сут	11±8	0	1,38 (S) ($p=0,181833$)	2 (13,3%)	0 (0%)	3,088 ($p=0,079$)
Фуразидин 100 мг 3 раза/сут	18,5±13,49	9±0	—	2 (16,6%)	1 (4,5%)	0,993 ($p=0,319$)
Кларитромицин 500 мг 2 раза/сут	16±0	3±0	—	1 (6,6%)	1 (4%)	0,126 ($p=0,723$)
Левифлоксацин 500 мг 2 раза/сут	0	28±0	—	0 (0%)	1 (6,6%)	0,591 ($p=0,442$)
Общее количество групп энтерально назначенных антибиотиков				8	8	1,124 ($p=0,29$)

Примечание. «—» мало данных (отсутствие статистической разницы).

Note. «—» there is a lack of data (no statistical difference).

Таблица 4. Общие данные о применении антибактериальных препаратов у выживших пациентов (1-я группа) и умерших (2-я группа) при генерализованной инфекции
Table 4. General data on the use of antibacterial drugs in patients who survived (group 1) and died (group 2) with generalized infection

Показатель	1-я группа (выжившие, n=15)	2-я группа (умершие, n=25)	Критерий Фишер (F) или χ^2 , достоверность различия между 1-й и 2-й группами
Общее количество парентерально применённых антибактериальных препаратов на 1 пациента	5,86±0,72	5,28±0,52	0,44623 ($p=0,508166$)
Общее количество энтеральных антибактериальных препаратов на 1 пациента	2,13±0,39	0,88±0,18	10,68508 ($p=0,002297$)
Курсы в/в антибактериальной терапии (более 3 сут) на одного пациента	7,53±1,37	6,04±0,684	1,17056 ($p=0,286104$)
Курсы энтеральной антибактериальной терапии (более 3 сут) на одного пациента	3±0,62	0,93±0,19	12,78745 ($p=0,000971$)
Количество дней без использования в/в или энтеральных антибиотиков	18,06±6,39	13,44±3,78	0,44866 ($p=0,507022$)
Индекс использования антибиотиков (количество дней антибактериальной терапии/ койко дни)	80,9±3,36	84,08±3,84	0,05429 ($p=0,816537$)
Койко-дни	79,6±13,6	59,08±7,25	2,18349 (F) ($p=0,147739$)

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистические различия.

Note. Statistical differences are highlighted in bold.

В многофакторном анализе послеоперационное использование энтеральных по сравнению с внутривенными антибиотиками при осложнённых аппендэктомиях предпочтительнее для пред-

отвращения развития внутрибрюшного абсцесса [8]. Лечение бактериальных инфекций сопряжено с двумя основными проблемами: распространением патогенов с множественной

лекарственной устойчивостью и отсутствием разработки новых антибиотиков [9]. В результате в интенсивной терапии всё чаще обращаются к более старым антибиотикам, таким как полимиксина, тетрациклины и аминогликозиды [10].

В проведённом исследовании три «старых» антибактериальных препарата (фосфомицин, амикацин, цiproфлоксацин, открытые ещё в 1969, 1977, 1981 гг. соответственно) ассоциированы с выживаемостью в данной когорте пациентов. Несколько подробнее можно остановиться на полученных результатах по фосфомицину. В последнее время, в связи с развитием устойчивости ко многим антибиотикам, фосфомицин привлёк внимание, поскольку он остаётся активным как в отношении грамположительных, так и грамотрицательных бактерий.

Полученные данные проведённого исследования свидетельствуют о клинической эффективности данного антибиотика, что возможно связано с его энтерогенным бактерицидным действием. Другое клинически значимое действие фосфомицина, полученное в нашем исследовании, возможно, обусловлено его эффектом ликвидации урогенного источника сепсиса, который часто не всегда определяется как причина генерализованной инфекции.

Вышеупомянутые факторы, а также ограниченные возможности новых антибиотиков вызвали необходимость переоценки фосфомицина как потенциального терапевтического варианта для инфекций, вызванных современными изолятами с повышенной устойчивостью к противомикробным препаратам [11]. Фосфомицин представляет собой антибиотик, который Всемирная организация здравоохранения определяет как «критически важный» из-за его потенциальной эффективности против бактерий

с множественной лекарственной устойчивостью, и он всё чаще упоминается в международной литературе как многообещающий противомикробный препарат для борьбы с сепсисом в эпоху растущей устойчивости к противомикробным препаратам [12–15].

Заключение

1. Обнаружение *P. stuartii* в бронхиальном аспирате, *A. baumannii*, *E. coli* в моче и патогенов группы ESKAPE в ликворе достоверно ассоциированы с группой умерших пациентов, что можно считать прогностическим неблагоприятным фактором.

2. Все парентерально применённые антибиотики не оказали влияния на выживаемость у исследуемых групп пациентов, за исключением амикацина сульфата, применение которого по длительности (дни) ассоциируется с большей выживаемостью. Амикацин сульфат (аминогликозид) 250 мг 3 раза в сутки в/в в 1-й группе пациентов достоверно длительнее применялся в сравнении со 2-й группой пациентов, что возможно влияет на результаты лечения.

3. Энтеральное использование фосфомицина или цiproфлоксацина ассоциировано с выживаемостью пациентов.

4. Общее количество энтеральных антибактериальных препаратов на 1 пациента в 1-й группе пациентов больше и имеет высокую степень достоверного отличия в сравнении с 2-й группой пациентов при генерализованной инфекции.

Дополнительная информация

Финансирование. Источник финансирования — бюджет.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Gunsolus I. L., Sweeney T. E., Liesenfeld O., Ledebner N. A. Diagnosing and managing sepsis by probing the host response to infection: advances, opportunities, and challenges. *J Clin Microbiol.* 2019 Jun 25; 57 (7): e00425–19. doi: 10.1128/JCM.00425-19.
- Rothe K., Wantia N., Spinner C. D., Schneider J., Lahmer T., Waschulzik B. et al. Antimicrobial resistance of bacteraemia in the emergency department of a German university hospital (2013–2018): potential carbapenem-sparing empiric treatment options in light of the new EUCAST recommendations. *BMC Infect Dis.* 2019; 19 (1): 1091. Published 2019 Dec 30. doi: 10.1186/s12879-019-4721-9.
- Friedman N. D., Temkin E., Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect.* 2016 May; 22 (5): 416–422. doi: 10.1016/j.cmi.2015.12.002.
- Caraballo C., Jaimes F. Organ dysfunction in sepsis: an ominous trajectory from infection to death. *Yale J Biol Med.* 2019; 92 (4): 629–640.
- Miller W. D., Keskey R., Alverdy J. C. Sepsis and the microbiome: a vicious cycle. *J Infect Dis.* 2020 Dec 17; jiaa682. doi: 10.1093/infdis/jiaa682.
- Moron R., Galvez J., Colmenero M., Anderson P., Cabeza J., Rodriguez-Cabezas M. E. The Importance of the microbiome in critically ill patients: role of nutrition. *Nutrients.* 2019 Dec 7; 11 (12): 3002. doi: 10.3390/nu11123002.

- Dobson R., McGuckin C., Walker G., Lucas C., McGrogan P., Russell R. K. et al. Cycled enteral antibiotics reduce sepsis rates in paediatric patients on long-term parenteral nutrition for intestinal failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Oct; 34 (8): 1005–11. doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04826.x.
- Kleif J., Rasmussen L., Fonnes S., Tibæk P., Daoud A., Lund H. et al. Enteral antibiotics are non-inferior to intravenous antibiotics after complicated appendicitis in adults: a retrospective multicentre non-inferiority study. *World J Surg.* 2017 Nov; 41 (11): 2706–2714. doi: 10.1007/s00268-017-4076-6.
- Falagas M. E., Vouloumanou E. K., Samonis G., Vardakas K. Z. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev.* 2016; 29 (2): 321–347. doi: 10.1128/CMR.00068-15.
- Cabrero-Cangueiro T., Labrador-Herrera G., Pascual Á., Díaz C., Rodriguez-Baño J., Pachón J. et al. Efficacy of fosfomycin and its combination with aminoglycosides in an experimental sepsis model by carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* clinical strains. *Front Med (Lansanne).* 2021 Mar 26; 8: 615540. doi: 10.3389/fmed.2021.615540.
- Kane Z., Gastine S., Obiero C., Williams P., Murunga S., Thitiri J. et al. IV and oral fosfomycin pharmacokinetics in neonates with suspected clinical sepsis. *J Antimicrob Chemother.* 2021 Jun 18; 76 (7): 1855–1864. doi: 10.1093/jac/dkab083.
- Williams P. C. Potential of fosfomycin in treating multidrug-resistant infections in children. *J Paediatr Child Health.* 2020 Jun; 56 (6): 864–872. doi: 10.1111/jpc.14883.

13. Santella B., Folliero V., Pirofalo G. M., Serretiello E., Zannella C., Moccia G. et al. Sepsis—a retrospective cohort study of bloodstream infections. *Antibiotics* (Basel). 2020 Nov 28; 9 (12): 851. doi: 10.3390/antibiotics9120851.
14. Sojo-Dorado J., López-Hernández I., Rosso-Fernandez C., Morales I. M., Palacios-Baena Z. R., Hernández-Torres A. et al. Effectiveness of fosfomycin for the treatment of multidrug-resistant *Escherichia coli* bacteremic urinary tract infections: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2022 Jan 4; 5 (1): e2137277. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.37277.
15. Ortiz Zacarías N. V., Dijkmans A. C., Burggraaf J., Mouton J. W., Wilms E. B., van Nieuwkoop C. et al. Fosfomycin as a potential therapy for the treatment of systemic infections: a population pharmacokinetic model to simulate multiple dosing regimens. *Pharmacol Res Perspect*. 2018 Feb; 6 (1): e00378. doi: 10.1002/prp2.378.

Поступила / Received 11.01.2024
Принята в печать / Accepted 15.02.2024

Информация об авторе

Кирячков Юрий Юрьевич — д. м. н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии, Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь; заведующий отделом хирургических и анестезиолого-реанимационных технологий, Федеральный научный клинический центр реаниматологии и реабилитологии, Москва, Россия. ORCID ID: 0000-0001-5113-199X. eLibrary SPIN: 2726-8833

About the author

Yuri Yu. Kiryachkov — D. Sc. in Medicine, Professor of the Department of Anesthesiology and Resuscitation, Head of the Department of Surgical and Anesthesiology and Resuscitation Technologies, Moscow, Russia. ORCID ID: 0000-0001-5113-199X. eLibrary SPIN: 2726-8833