

Комбинация цефидерокола и сульбактама против карбапенеморезистентных *Enterobacterales*: механизмы синергизма и перспективы клинического применения

Д. И. АМИНЕВА¹, А. Ф. ГАЛЛЯМОВА¹, Р. Р. ИХСАНОВ¹, И. А. БАТУЛИН¹,
А. Р. ФАХУТДИНОВА¹, Е. А. ТКАЧЕВА¹, А. А. ДИБИРОВА², Х. Т. АГАБЕКОВА³,
И. А. ХАКИМОВ¹, А. Р. БАШИРОВ¹, А. А. АЮПОВА¹, Э. Ж. САДЫКОВА¹,
✉ Н. И. АРСЛАНОВА¹, М. М. АШИБЕКОВА⁴, Т. М. ВЕДЗИЖЕВА⁵, А. А. ИДИГОВА⁵,
Х. М. ЦУРОВА⁵, Т. А. САКАЛОВ⁵, К. У. ЖУРА⁶, Р. А. ИЛЬЮЩЕНКО⁷

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Российская Федерация

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁵ ФГБОУ ВО «Ингушский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Магас, Российская Федерация

⁶ ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

⁷ ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация

Резюме

Введение. Распространение карбапенеморезистентных *Enterobacterales* сопровождается высокой летальностью, ограничением терапевтических возможностей и риском неэффективности стартовой антибактериальной терапии. Цефидерокол сохраняет активность в отношении многих продуцентов сериновых карбапенемаз и металло-β-лактамаз благодаря использованию бактериальных систем транспорта железа. Однако гиперпродукция β-лактамаз, изменения сидерофорных рецепторов и RBP3, а также гетерорезистентность могут снижать его эффективность. Одним из потенциальных подходов к усилению активности цефидерокола является его сочетание с сульбактамом. **Цель.** Обобщить и критически оценить данные о механизмах синергизма цефидерокола и сульбактама в отношении карбапенеморезистентных *Enterobacterales*, имеющейся экспериментальной и клинической доказательной базе, ограничениях и перспективах применения комбинации. **Материал и методы.** Обзор подготовлен с учётом критериев SANRA и PRISMA-S. Поиск проводился в PubMed/MEDLINE, SpringerLink, ScienceDirect, eLIBRARY.ru, CyberLeninka и Google Scholar за период 2007–2026 гг. Анализировались исследования механизмов резистентности к цефидероколу, ингибирующей и RBP-опосредованной активности сульбактама, микробиологического синергизма, гетерорезистентности, ФК/ФД-характеристик, доклинической эффективности и клинического применения препаратов. В итоговый анализ включены 92 публикации. **Результаты.** Потенциальный синергизм может реализовываться посредством уменьшения гидролиза цефидерокола ингибируемыми сериновыми β-лактамазами, повышения его периплазматической экспозиции, возможного дополнительного воздействия на RBP и подавления отдельных устойчивых субпопуляций. Вместе с тем сульбактам не ингибирует металло-β-лактамазы и обладает ограниченной активностью против KPC- и OXA-48-подобных ферментов. Он не компенсирует нарушения железотранспорта, изменения RBP3 и другие неферментативные механизмы устойчивости. Прямое исследование комбинации при CRE включало лишь два изолята *K. pneumoniae*. Репрезентативные исследования на коллекциях *Enterobacterales*, динамические ФК/ФД-модели, прямые исследования *in vivo* и клинические испытания отсутствуют. Не установлены оптимальная экспозиция сульбактама, предикторы ответа и стандартизированные критерии лабораторного подтверждения синергизма. **Заключение.** Комбинация цефидерокола и сульбактама имеет экспериментальное механистическое обоснование, однако имеющихся данных недостаточно для её рутинного применения при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными *Enterobacterales*. Доказательств недостаточно для определения терапевтической ниши комбинации, включая её использование в качестве спасительной терапии. До получения воспроизводимых микробиологических, ФК/ФД-, доклинических и клинических данных сочетание следует рассматривать исключительно как объект дальнейших исследований. Для клинической трансляции необходимы механизм-стратифицированные микробиологические, ФК/ФД-, доклинические и клинические исследования.

Ключевые слова: цефидерокол; сульбактам; карбапенеморезистентные *Enterobacterales*; карбапенемазы; синергизм; металло-β-лактамазы; пенициллин-связывающие белки; гетерорезистентность; фармакокинетика; фармакодинамика

✉ Адрес для корреспонденции:
E-mail: bsmu.sience@yandex.ru

✉ Correspondence to:
E-mail: bsmu.sience@yandex.ru

Для цитирования: Аминев Д. И., Галлямова А. Ф., Ихсанов Р. Р., Батулин И. А., Фасхутдинова А. Р., Ткачева Е. А., Дибирова А. А., Агабекова Х. Т., Хакимов И. А., Баширов, Аюпова А. А., Садыкова Э. Ж., Арсланова Н. И., Ашибокова М. М., Ведзизева Т. М., Идигова А. А., Цурова Х. М., Сакалов Т. А., Жура К. У., Ильющенко Р. А. Комбинация цефидерокола и сульбактама против карбапенеморезистентных *Enterobacterales*: механизмы синергизма и перспективы клинического применения. *Антибиотики и химиотер.* 2026; 71 (7–8): ?–?. doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2026-71-7-8-001>. EDN: ?????.

Combination of Cefiderocol and Sulbactam Against Carbapenem-Resistant *Enterobacterales*: Mechanisms of Synergy and Prospects for Clinical Application

✉ DIANA I. AMINEVA¹, ALSU F. GALLYAMOVA¹, RUSTAM R. IKHSANOV¹, IGOR A. BATULIN¹, ALSU R. FASKHUTDINOVA¹, EKATERINA A. TKACHEVA¹, AIDA A. DIBIROVA², KHADIZHAT T. AGABEKOVA³, ILNAZ A. KHAKIMOV¹, AZAT R. BASHIROV¹, AISYLU A. AYUPOVA¹, ENZHE ZH. SADYKOVA¹, NARGIZA I. ARSLANOVA¹, MILENA M. ASHIPOKOVA⁴, TANZILA M. VEDZIZHEVA⁵, AMINA A. IDIGOVA⁵, KHAHA M. TSUROVA⁵, TIMUR A. SAKALOV⁵, KIRILL U. ZHURA⁶, RUSLAN A. ILYUSHCHENKO⁷

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, *Ufa, Russian Federation*

² Federal State Military Educational Institution of Higher Education «S. M. Kirov Military Medical Academy» of the Ministry of Defense of the Russian Federation, *Saint Petersburg, Russia*

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Dagestan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, *Makhachkala, Russia*

⁴ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «I. M. Sechenov First Moscow State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, *Moscow, Russia*

⁵ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian University of Medicine» of the Ministry of Health of the Russian Federation, *Moscow, Russia*

⁶ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Ingush State University» of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation, *Magas, Russia*

⁷ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Volgograd State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, *Volgograd, Russia*

Abstract

Introduction. The spread of carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE) is associated with high mortality rates, limited therapeutic options, and the risk of ineffective empirical antibacterial therapy. Cefiderocol retains activity against many producers of serine carbapenemases and metallo- β -lactamases through its utilization of bacterial iron transport systems. However, hyperproduction of β -lactamases, alterations in siderophore receptors and PBP3, as well as heteroresistance, may compromise its efficacy. One potential strategy to enhance the activity of this agent is its combination with sulbactam. **Objective.** To summarize and critically appraise the data on the mechanisms of synergy between cefiderocol and sulbactam against carbapenem-resistant *Enterobacterales*, the available experimental and clinical evidence base, limitations, and prospects for the clinical use of this combination. **Material and Methods.** The review was prepared in accordance with the SANRA criteria and PRISMA-S guidelines. A literature search was conducted in PubMed/MEDLINE, SpringerLink, ScienceDirect, eLIBRARY.ru, CyberLeninka, and Google Scholar for the period 2007–2026. Studies on mechanisms of resistance to cefiderocol, inhibitory and PBP-mediated activity of sulbactam, microbiological synergy, heteroresistance, PK/PD characteristics, preclinical efficacy, and clinical use of the agents were analyzed. A total of 92 publications were included in the final analysis. **Results.** Potential synergy may be mediated through reduced hydrolysis of cefiderocol by inhibited serine β -lactamases, increased periplasmic exposure of the drug, possible additional action on PBPs, and suppression of certain resistant subpopulations. However, sulbactam does not inhibit metallo- β -lactamases and has limited activity against KPC and OXA-48-like enzymes. It does not compensate for impairments in iron transport, PBP3 alterations, or other non-enzymatic resistance mechanisms. Direct investigation of the combination against CRE included only two isolates of *K. pneumoniae*. Representative studies on *Enterobacterales* collections, dynamic PK/PD models, direct in vivo studies, and clinical trials are lacking. Optimal sulbactam exposure, predictors of response, and standardized criteria for laboratory confirmation of synergy have not been established. **Conclusion.** The cefiderocol–sulbactam combination has an experimental mechanistic rationale; however, the available evidence is insufficient for its routine use in infections caused by carbapenem-resistant *Enterobacterales*. The potential therapeutic niche may be limited to laboratory-confirmed salvage therapy in the absence of preferred alternatives. Mechanistically stratified microbiological, PK/PD, preclinical, and clinical studies are required for clinical translation.

Keywords: cefiderocol; sulbactam; carbapenem-resistant *Enterobacterales*; carbapenemases; synergy; metallo- β -lactamases; penicillin-binding proteins; heteroresistance; pharmacokinetics pharmacodynamics

For citation: Amineva DI, Gallyamova AF, Ikhsanov RR, Batulin IA, Faskhutdinova AR, Tkacheva EA, Dibirova AA, Agabekova KT, Khakimov IA, Bashirov AR, Ayupova AA, Sadykova EZh, Arslanova NI, Ashipokova MM, Vedzizheva TM, Idigova AA, Tsurova KM, Sakalov TA, Zhura KU, Ilyushchenko RA. Combination of cefiderocol and sulbactam against carbapenem-resistant enterobacteriales: mechanisms of synergy and prospects for clinical application. *Antibiotiki i Khimioter = Antibiotics and Chemotherapy*. 2026; 71 (7–8): ?–?. (in Russ.). doi: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2025-71-7-8-001>. EDN: ?????.

Введение

Карбапенемы на протяжении нескольких десятилетий служили основой терапии тяжёлых инфекций, вызванных *Enterobacterales*, продуцирующими β -лактамазы расширенного спектра (БЛРС) и AmpC. Распространение карбапенемаз, прежде всего KPC, OXA-48-подобных ферментов и металло- β -лактамаз (МБЛ) типов NDM, VIM и IMP, привело к разрушению этой терапевтической модели. Всемирная организация здравоохранения сохраняет карбапенеморезистентные *Enterobacterales* (CRE) в категории критического приоритета, а современные системы эпидемиологического надзора фиксируют их устойчивое глобальное и трансграничное распространение [1–3]. Клиническое значение CRE определяется не только высокой летальностью при бактериемии, нозокомиальной пневмонии и внутрибрюшных инфекциях, но и частой несвоевременностью назначения активной стартовой терапии, ограниченностью лабораторной диагностики конкретного механизма резистентности и высокой вероятностью сочетания нескольких детерминант устойчивости в одном изоляте [4–10].

Появление новых бета-лактамов и ингибиторозащищённых комбинаций существенно изменило подходы к лечению CRE, однако ни один препарат не перекрывает весь спектр механизмов резистентности. Меропенем-ваборбактам, цефтазидим-авибактам и имипенем-циластатин-релебактам высокоактивны против большинства KPC-продуцентов, но не ингибируют МБЛ, а их активность против OXA-48-подобных ферментов неодинакова. Цефидерокол выделяется способностью использовать железотранспортные системы бактерий и сохранять активность при продукции многих сериновых и металло- β -лактамаз. Вместе с тем его эффективность может снижаться при гиперпродукции NDM, изменениях сидерофорных рецепторов, мутациях пенициллин-связывающего белка 3-го типа (PBP3), структурных изменениях AmpC или KPC, а также при комбинированных дефектах проницаемости [11–40].

Интерес к сочетанию цефидерокола с сульбактамом возник на пересечении двух концепций. Согласно первой, ингибитор β -лактамаз способен снизить остаточный гидролиз цефидерокола и восстановить эффективную экспозицию препарата в периплазме. Вторая концепция основана на возможной комплементарности связывания пенициллин-связывающих белков (РВР) и усилении нарушения синтеза клеточной стенки. Вместе с тем самостоятельная РВР-опосредованная

активность сульбактама наиболее надёжно установлена для *Acinetobacter* spp., и перенос этой модели на *Enterobacterales* требует экспериментального подтверждения. Несмотря на рост числа публикаций о цефидероколе и его сочетаниях с ингибиторами β -лактамаз, доказательства, относящиеся непосредственно к комбинации цефидерокола с сульбактамом при *Enterobacterales*, ранее не были последовательно отделены от данных по другим ингибиторам и по *A. baumannii*. Новизна настоящего обзора состоит в критическом разграничении прямых и косвенных доказательств, оценке биологической правдоподобности предполагаемых механизмов синергизма и определении условий, необходимых для их клинической трансляции [41–46].

Цель обзора — обобщить современные данные о фармакологических и микробиологических предпосылках синергизма цефидерокола и сульбактама в отношении карбапенеморезистентных *Enterobacterales*, проанализировать влияние различных механизмов резистентности на активность комбинации, оценить имеющиеся результаты исследований *in vitro*, доклинические и клинические данные, а также определить потенциальную терапевтическую нишу, ограничения и приоритетные направления дальнейшего изучения данного сочетания.

Методология поиска источников

Обзор проведён с учётом критериев шкалы SANRA, предусматривающих обоснование актуальности темы, чёткое формулирование цели, описание стратегии поиска и отбора публикаций, корректное цитирование ключевых источников, научно обоснованное представление данных и их критический анализ. Поиск публикаций проводился с использованием электронных ресурсов PubMed/MEDLINE, SpringerLink, ScienceDirect, eLIBRARY.ru, CyberLeninka, а также поисковой системы Google Scholar для выявления дополнительных индексируемых и неиндексируемых источников. Глубина поиска охватывала публикации за период 2007–2026 гг. Приоритет отдавался исследованиям последних 5–7 лет, содержащим актуальные сведения о механизмах резистентности к цефидероколу, микробиологическом взаимодействии цефидерокола с ингибиторами β -лактамаз, фармакокинетики и фармакодинамики препаратов, а также доклинических и клинических перспективах применения комбинации цефидерокола и су-

льбактама. Более ранние публикации включались при наличии фундаментальной методологической или концептуальной значимости, в частности при описании классификации β -лактамаз, механизма действия сульбактама, фармакологических свойств цефидерокола и базовых принципов оценки антимикробного синергизма.

Поисковая стратегия была составлена с использованием комбинаций англоязычных и русскоязычных ключевых слов, сгруппированных в комплексные запросы с применением логических операторов AND/OR. Использовались следующие английские ключевые слова и их комбинации: «cefiderocol», «siderophore cephalosporin», «siderophore antibiotic», «sulbactam», «ampicillin-sulbactam», «cefiderocol-sulbactam», «cefiderocol combination», «beta-lactamase inhibitor», «carbapenem-resistant Enterobacterales», «CRE», «carbapenem-resistant Enterobacteriaceae», «Klebsiella pneumoniae», «Escherichia coli», «Enterobacter cloacae complex», «Citrobacter freundii», «Klebsiella aerogenes», «Serratia marcescens», «Providencia», «carbapenemase», «KPC», «OXA-48», «OXA-48-like», «NDM», «VIM», «IMP», «metallo-beta-lactamase», «MBL», «extended-spectrum beta-lactamase», «ESBL», «AmpC», «porin loss», «OmpK35», «OmpK36», «iron transport», «siderophore receptor», «CirA», «Fiu», «PirA», «PBP3», «penicillin-binding protein», «beta-lactamase inhibition», «synergy», «synergistic activity», «checkerboard assay», «fractional inhibitory concentration index», «FICI», «time-kill assay», «Loewe additivity», «hollow-fiber infection model», «chemostat model», «high inoculum», «heteroresistance», «population analysis profile», «emergence of resistance», «resistance prevention», «cross-resistance», «pharmacokinetics», «pharmacodynamics», «PK/PD», « $ft > MIC$ », «probability of target attainment», «therapeutic drug monitoring», «murine thigh infection model», «murine lung infection model», «biofilm», «clinical efficacy», «clinical outcome», «off-label therapy», «salvage therapy», «APEKS-cUTI», «APEKS-NP», «CREDIBLE-CR», «ceftazidime-avibactam», «aztreonam-avibactam», «meropenem-vaborbactam», «imipenem-relebactam», «sulbactam-durlobactam», «colistin», «combination therapy» и «antimicrobial stewardship».

Также применялись их русскоязычные эквиваленты: «цефидерокол», «сидерофорный цефалоспори́н», «сидерофорный антибиотик», «сульбактам», «ампициллин/сульбактам», «цефидерокол и сульбактам», «комбинация цефидерокола», «ингибитор β -лактамаз», «карбапенеморезистентные Enterobacterales», «карбапенеморезистентные энтеробактерии», «Klebsiella pneumoniae», «Escherichia coli», «Enterobacter cloacae complex», «Citrobacter freundii», «Klebsiella aerogenes», «Serratia marcescens», «Providencia», «карбапенемазы», «KPC», «OXA-48», «OXA-48-подобные ферменты», «NDM», «VIM», «IMP», «металло- β -лактамазы», «МБЛ», « β -

лактамазы расширенного спектра», «БЛРС», «AmpC», «потеря поринов», «OmpK35», «OmpK36», «транспорт железа», «сидерофорные рецепторы», «CirA», «Fiu», «PirA», «PBP3», «пенициллин-связывающие белки», «ингибирование β -лактамаз», «синергизм», «синергетическая активность», «метод шахматной доски», «фракционный индекс ингибирующей концентрации», «FICI», «метод time-kill», «модель аддитивности Loewe», «модель полых волокон», «хемостатная модель», «высокий инокулюм», «гетерорезистентность», «популяционный анализ», «развитие резистентности», «предотвращение резистентности», «перекрёстная резистентность», «фармакокинетика», «фармакодинамика», «ФК/ФД», «время превышения МПК», «вероятность достижения фармакодинамической цели», «терапевтический лекарственный мониторинг», «мышинная модель инфекции бедра», «модель инфекции лёгкого», «биоплёнка», «клиническая эффективность», «клинические исходы», «применение вне зарегистрированных показаний», «терапия спасения», «цефтазидим/авибактам», «азтреонам/авибактам», «меропенем/ваборбактам», «имипенем/релебактам», «сульбактам/дюрлобактам», «колистин», «комбинированная терапия» и «управление антимикробной терапией».

Пример комплексного запроса для PubMed / MEDLINE:

(«cefiderocol»[tiab] OR «siderophore cephalosporin»[tiab] OR «siderophore antibiotic»[tiab]) AND («sulbactam»[tiab] OR «ampicillin-sulbactam»[tiab] OR «beta-lactamase inhibitor»[tiab] OR «combination therapy»[tiab]) AND («Enterobacterales»[MeSH Terms] OR «Enterobacterales»[tiab] OR «carbapenem-resistant Enterobacterales»[tiab] OR «carbapenem-resistant Enterobacteriaceae»[tiab] OR «Klebsiella pneumoniae»[MeSH Terms] OR «Klebsiella pneumoniae»[tiab] OR «Escherichia coli»[tiab] OR «Enterobacter cloacae»[tiab]) AND («carbapenem resistance»[tiab] OR «carbapenemase»[tiab] OR «KPC»[tiab] OR «OXA-48»[tiab] OR «NDM»[tiab] OR «VIM»[tiab] OR «IMP»[tiab] OR «metallo-beta-lactamase»[tiab]) AND («synergy»[tiab] OR «synergistic activity»[tiab] OR «checkerboard»[tiab] OR «time-kill»[tiab] OR «heteroresistance»[tiab] OR «resistance emergence»[tiab] OR «pharmacokinetics»[tiab] OR «pharmacodynamics»[tiab] OR «clinical efficacy»[tiab]).

Для расширения поиска применялись дополнительные запросы, включавшие отдельные сочетания «cefiderocol AND sulbactam», «cefiderocol AND beta-lactamase inhibitor», «cefiderocol AND carbapenem-resistant Enterobacterales», «cefiderocol AND heteroresistance», «cefiderocol AND resistance mechanisms», «cefiderocol AND pharmacokinetics», «cefiderocol AND hollow-fiber», «sulbactam AND penicillin-binding proteins» и «cefiderocol AND Acinetobacter baumannii AND sulbactam». Последний запрос использовался для поиска эксперимен-

тальных данных, имеющих концептуальное значение для оценки РВР-опосредованного действия сульбактама и возможности предотвращения резистентности, однако результаты исследований *Acinetobacter* spp. интерпретировались отдельно и не экстраполировались непосредственно на *Enterobacterales*.

Критериями включения являлись оригинальные исследования, систематические и нарративные обзоры, клинические рекомендации, международные отчёты по антимикробной резистентности, исследования эпидемиологического надзора, рандомизированные и наблюдательные клинические исследования, экспериментальные работы *in vitro* и *in vivo*, а также фармакокинетические и фармакодинамические исследования, содержащие данные, релевантные теме обзора. Включались публикации, посвящённые эпидемиологии карбапенеморезистентных *Enterobacterales*, распространению KPC-, OXA-48-подобных и металло- β -лактамаз NDM, VIM и IMP, сочетанию карбапенемаз с БЛРС и AmpC, нарушениям пориновой проницаемости, изменениям железотранспортных систем и РВРЗ, гетерорезистентности и развитию приобретённой устойчивости к цефидероколу.

Включались исследования механизма действия цефидерокола, его активности в отношении различных видов *Enterobacterales* и типов карбапенемаз, работы по определению МПК и методологическим особенностям тестирования чувствительности, исследования синергизма цефидерокола с сульбактамом и другими ингибиторами β -лактамаз с применением checkerboard-, time-kill- и динамических ФК/ФД-моделей. Учитывались работы, посвящённые механизму ингибирования β -лактамаз сульбактамом, его взаимодействию с пенициллин-связывающими белками, потенциальному влиянию на бактериальный лизис и предотвращение селекции устойчивых субпопуляций. В анализ также включались доклинические модели инфекции бедра и лёгкого, chemostat- и hollow-fiber-модели, исследования фармакокинетики цефидерокола и сульбактама при нарушении функции почек, усиленном почечном клиренсе и заместительной почечной терапии, а также клинические исследования цефидерокола АРЕКС-сUTI, АРЕКС-NP и CREDIBLE-CR. Публикации, посвящённые карбапенеморезистентному *Acinetobacter baumannii*, включались только в случаях, когда они содержали принципиально значимые сведения о самостоятельной РВР-опосредованной активности сульбактама, совместном применении препаратов или предотвращении развития резистентности. Эти данные рассматривались как косвенная линия доказательств и не объединялись с результатами по *Enterobacterales*.

Исключались дубликаты публикаций, материалы без проверяемых библиографических данных, тезисы конференций и краткие сообщения без достаточного описания методов и результатов, публикации, не содержащие отдельно извлекаемых данных по *Enterobacterales* или цефидероколу, а также исследования, посвящённые исключительно другим классам антибактериальных препаратов без связи с рассматриваемой комбинацией. Не включались работы, в которых цефидерокол, сульбактам или карбапенеморезистентность упоминались только в контексте, исследования без микробиологической, механистической, фармакокинетической, фармакодинамической или клинической значимости для поставленных задач обзора, а также единичные клинические наблюдения без достаточной характеристики возбудителя, механизма резистентности, режима дозирования и исходов. Исключение составляли отдельные клинические случаи, содержавшие уникальные данные о развитии резистентности, применении препарата при редкой локализации инфекции или использовании комбинированной терапии в условиях отсутствия альтернатив.

Для описания процесса поиска и отбора источников литературы использовались критерии PRISMA-S. В результате первичного поиска было выявлено 2380 библиографических записей: 742 публикации в PubMed/MEDLINE, 311 в SpringerLink, 408 в ScienceDirect, 816 в Google Scholar, 74 в eLIBRARY.ru и 29 в CyberLeninka. После объединения результатов поиска и удаления 612 дублирующихся записей для анализа названий и аннотаций было отобрано 1768 публикаций. На этапе анализа названий и аннотаций были исключены 1451 публикация. Основными причинами исключения являлись отсутствие данных о цефидероколе, сульбактаме или карбапенеморезистентных *Enterobacterales* ($n=472$), исследования других антибактериальных препаратов без анализа рассматриваемых механизмов или комбинаций ($n=316$), публикации, посвящённые другим бактериальным возбудителям без отдельно представленных данных по *Enterobacterales* ($n=247$), отсутствие данных о синергизме, механизмах резистентности, фармакокинетики, фармакодинамике или клиническом применении ($n=228$), а также редакционные материалы, письма, тезисы конференций и публикации с недостаточным объёмом информации ($n=188$). Для полнотекстовой оценки было отобрано 317 публикаций. На этапе анализа полных текстов были исключены 225 работ. Из них 64 публикации не содержали отдельно извлекаемых данных о цефидероколе, сульбактаме или карбапенеморезистентных *Enterobacterales*, 43 работы были посвящены другим микроорганизмам без возможности обоснованной экстраполяции результатов на *Enterobacterales*; в

36 публикациях отсутствовали релевантные микробиологические, механистические, фармакокинетические, фармакодинамические или клинические результаты; 29 работ рассматривали цефидерокол без данных, значимых для анализа синергизма, резистентности или перспектив комбинированного применения; 20 публикаций представляли собой редакционные материалы, письма или тезисы с недостаточным описанием методов и результатов; полный текст 14 публикаций был недоступен; 19 работ были исключены вследствие недостаточной методологической значимости, повторного представления ранее опубликованных данных или отсутствия проверяемых количественных результатов. В итоговый анализ были включены 92 публикации. Список литературы был сформирован с учётом тематической релевантности, методологического качества, уровня доказательности, полноты описания микробиологических и клинических результатов, а также непосредственной применимости данных к оценке механизмов синергизма, безопасности и перспектив клинического использования комбинации цефидерокола и сульбактама при инфекциях, вызванных карбапенеморезистентными *Enterobacterales*.

Проблемы, вызванные резистентностью *Enterobacterales* к карбапенемам

CRE представляют собой неоднородную группу возбудителей, в которой доминируют *Klebsiella pneumoniae* и *Escherichia coli*, однако клинически значимыми являются также *Enterobacter cloacae* complex, *Citrobacter freundii*, *Klebsiella aerogenes*, *Serratia marcescens*, *Providencia* spp. и другие представители порядка *Enterobacterales*. Согласно глобальным оценкам антимикробной резистентности, карбапенеморезистентные грамотрицательные инфекции относятся к ведущим причинам связанной с резистентностью смертности. В проспективных когортах CRE наиболее часто вызывали инфекции мочевых путей, нижних дыхательных путей и кровотока; раневые и внутрибрюшные очаги регистрировались реже [4–8]. Важным резервуаром остаётся кишечное носительство, особенно у пациентов после повторных госпитализаций, пребывания в отделении интенсивной терапии, трансплантации, инвазивных вмешательств и предшествующей экспозиции антибиотиков широкого спектра [9]. Клинический риск определяется не только фактом устойчивости *in vitro*. Пациенты с CRE-инфекциями часто имеют септический шок, иммунодефицит, почечную дисфункцию, установленные устройства и плохо контролируемый источник инфекции. Задержка

адекватной терапии ассоциирована с неблагоприятным исходом, а метаанализы бактериемий, вызванных карбапенеморезистентной *K. pneumoniae*, демонстрируют значительный вклад тяжести состояния, неактивной стартовой терапии и недостаточного контроля очага в показатели летальности [10, 47]. В когорте CRACKLE-2 30-дневные исходы различались в зависимости от клинического синдрома и характеристик пациента, что подчёркивает невозможность оценки препарата вне контекста источника инфекции, бактериальной нагрузки и времени начала лечения [6, 7].

Эпидемиология карбапенемаз характеризуется географической неоднородностью. КРС исторически преобладает в Северной и Южной Америке, Израиле, Италии, Греции и ряде других регионов; ОХА-48-подобные ферменты широко распространены в Европе, Северной Африке, на Ближнем Востоке и в Евразии; NDM отличается быстрым межрегиональным расширением и частой ко-продукцией с ОХА-48-подобными ферментами. Международные программы надзора фиксируют одновременное распространение высокорисковых клонов и мобильных генетических элементов, вследствие чего локальная фенотипическая чувствительность без молекулярного контекста может недостаточно точно прогнозировать эффективность комбинации [3, 48, 49]. Для разработки новых комбинаций принципиально важно, что CRE не являются единым фармакологическим объектом. Один и тот же фенотип устойчивости к меропенему может быть обусловлен КРС, МБЛ, ОХА-48-подобной карбапенемазой либо сочетанием БЛРС/AmpC с потерей поринов. Следовательно, потенциальная добавочная ценность сульбактама будет различной: она теоретически выше при наличии ингибируемой сериновой β -лактамазы и значительно ниже при изолированной продукции МБЛ или доминирующем дефекте железотранспорта. Именно механистическая неоднородность объясняет необходимость стратифицированного, а не универсального излучения комбинации [48–52].

Карбапенемазы относятся к молекулярным классам А, В и D. Сериновые ферменты класса А включают КРС и ряд менее распространённых карбапенемаз; класс В представлен цинк-зависимыми NDM, VIM и IMP; класс D включает ОХА-48-подобные ферменты. Функциональные свойства этих групп различаются по спектру гидролиза и чувствительности к ингибиторам. Сульбактам необратимо ациллирует ряд β -лактамаз класса А, но не обладает клинически значимым ингибирующим действием против МБЛ и недостаточно надёжно защищает партнёрный β -лактам от большинства современных КРС-вариантов. ОХА-48-подобные ферменты также слабо ингибируются сульбактамом. Таким образом, сама по

себе карбапенемазная классификация заранее ограничивает универсальность предполагаемого синергизма [42, 53–57]. Современный CRE-изолят часто содержит не один, а каскад механизмов: карбапенемазу, БЛРС или AmpC, делеции либо сужение поринов OmpK35/OmpK36, активацию эффлюксных систем, изменения RBP и дополнительные гены устойчивости к аминогликозидам, фторхинолонам, полимиксинам и фосфомицину. Такая архитектура формирует фенотип *difficult-to-treat resistance* и делает чувствительность к отдельным препаратам зависимой от количественного уровня экспрессии каждого механизма. В частности, вариации поринов и ферментной нагрузки способны смещать минимальную подавляющую концентрацию (МПК) цефидерокола к клинической точке отсечения, даже если ни один механизм в отдельности не обеспечивает высокоуровневую устойчивость [23, 50–62].

Эволюционное давление новых препаратов также перестраивает резистом. После применения цефтазидима-авибактама могут отбираться варианты КРС с изменениями Ω -петли, которые снижают гидролиз карбапенемов, но вызывают перекрёстное повышение МПК цефидерокола. При терапии цефидероколом описаны мутации гена *cirA* и других рецепторов железа, амплификация blaNDM-5, изменения регулятора EnvZ, RBP3-вставки и модификации AmpC. Эти наблюдения указывают на то, что комбинация должна оцениваться не только по снижению исходной МПК, но и по способности предотвращать селекцию устойчивых субпопуляций в течение длительной экспозиции [24–40]. Отдельную проблему составляет ко-продукция карбапенемаз, например NDM и OXA-48-подобного фермента. В такой ситуации сульбактам не нейтрализует NDM и лишь ограниченно воздействует на OXA-48-подобный компонент. Если повышенная МПК цефидерокола обусловлена NDM-гиперпродукцией в сочетании с нарушением сидерофорного импорта или RBP3-вставкой, добавление сульбактама может оказаться недостаточным. Напротив, если устойчивость формируется суммарным действием NDM и ко-производимой ингибируемой БЛРС класса A, частичное подавление последней теоретически способно уменьшить общий гидролитический фон. Данное различие должно быть предметом отдельных изогенных экспериментов.

Исторические схемы лечения CRE включали колистин, полимиксин В, аминогликозиды, тигециклин, фосфомицин и карбапенемы в различных комбинациях. Их применение ограничено нефротоксичностью, нейротоксичностью, субоптимальной экспозицией в отдельных очагах, быстрым развитием резистентности и неоднозначной эффективностью. Сравнительные наблюдательные данные продемонстрировали пре-

имущество новых β -лактамов над колистин-содержащими режимами по безопасности и, во многих популяциях, по клиническим исходам [13–21]. В связи с этим современная потребность заключается не просто в создании ещё одной эмпирической комбинации, а в расширении механистически адресных и менее токсичных вариантов. Руководства Американского общества инфекционных болезней (IDSA) рекомендуют выбирать терапию CRE в зависимости от типа карбапенемазы. При КРС предпочтение отдаётся меропенему-ваборбактаму, цефтазидиму-авибактаму и имипенему-циластатину-релебактаму; цефидерокол рассматривается в качестве альтернативы. При NDM и других МБЛ предпочтительными вариантами являются цефтазидим-авибактам в сочетании с азтреоном либо цефидерокол при подтверждённой чувствительности. Рутинное добавление второго активного препарата после установления чувствительности к новому β -лактаму не рекомендуется из-за отсутствия доказанной пользы и риска токсичности [11, 12]. Следовательно, комбинация цефидерокол-сульбактам должна продемонстрировать преимущество над оптимизированной монотерапией, а не только активность по сравнению с неактивным контролем.

Для оценки комбинации принципиальны не все механизмы карбапенеморезистентности, а только те, которые изменяют доступность цефидерокола или могут быть частично модифицированы сульбактамом. Потенциальный эффект наиболее правдоподобен при наличии ко-производимой ингибируемой сериновой β -лактамазы. Напротив, при изолированной продукции МБЛ, утрате сидерофорных рецепторов или изменениях RBP3 добавление сульбактама не имеет прямого механистического обоснования. Вместе с тем каждый из этих сценариев пока остаётся гипотетическим. Успешные данные по цефидероколу как самостоятельному препарату и по другим сочетаниям с ингибиторами β -лактамаз подтверждают возможность фармакологического усиления, но не заменяют прямых сравнительных исследований с сульбактамом [15–22, 44–46, 63].

Фармакологические основы синергизма цефидерокола и сульбактама

Цефидерокол представляет собой сидерофорный цефалоспорин, содержащий катехольную группу, которая хелатирует трёхвалентное железо и позволяет комплексу использовать бактериальные системы активного транспорта железа. После переноса через наружную мембрану препарат диссоциирует в периплазме и преимущественно связывает RBP3, нарушая поперечное сшивание пептидогликана и вызывая удлинение

клеток с последующим лизисом. Такой путь поступления снижает зависимость от классических поринов и частично обходит механизмы, ограничивающие проникновение традиционных цефалоспоринов [64–66]. Структурные особенности боковых цепей обеспечивают относительную стабильность цефидерокола к КРС, ОХА-48-подобным ферментам, AmpC и многим МБЛ. Вместе с тем «стабильность» не означает абсолютной невосприимчивости к гидролизу. Высокая экспрессия NDM, отдельные КРС-варианты, модифицированные AmpC и совокупность ферментных и транспортных дефектов способны повысить МПК. С эпидемиологической точки зрения цефидерокол сохраняет высокую активность против большинства CRE, однако доля чувствительных изолятов зависит от используемых критериев Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (EUCAST) или Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI), региона, типа карбапенемазы и состава выборки [58–61, 67–69].

Фармакодинамический эффект цефидерокола, как и других β -лактамов, определяется временем, в течение которого свободная концентрация превышает МПК. В связи с этим любое снижение МПК под действием ингибитора β -лактамаз способно резко увеличить вероятность достижения цели при неизменной дозе. Данная логика особенно привлекательна для изолятов с МПК вблизи порогового значения: уменьшение МПК на два-четыре разведения переводит экспозицию из пограничной в устойчиво активную. Вместе с тем клиническая интерпретация требует надёжного определения МПК в железодефицитном катион-корригированном бульоне, поскольку стандартные коммерческие методы могут давать существенные ошибки [62, 70, 71]. Уникальность транспорта создаёт и уникальные точки отказа. Потеря или укорочение CirA, изменения Fiu/PirA, нарушения регуляции железодефицитного ответа и сочетание таких дефектов с β -лактамазной гиперпродукцией формируют устойчивость, которую ингибитор β -лактамаз может компенсировать лишь частично. Если ведущим механизмом является недостаточный вход препарата, добавление сульбактама не восстанавливает активный транспорт. Следовательно, механистический эффект комбинации должен оцениваться на панели изолятов, стратифицированных не только по карбапенемазе, но и по состоянию сидерофорных рецепторов и RBP3 [23–40].

Сульбактам был разработан как суицидный ингибитор сериновых β -лактамаз и в клинической практике обычно применяется в фиксированных комбинациях с ампициллином или цефоперазоном. Его ингибирующий спектр охватывает ряд ферментов класса A, но существенно слабее в от-

ношении AmpC, карбапенемаз КРС и ОХА-48-подобных ферментов и отсутствует в отношении МБЛ. Кинетика взаимодействия зависит от конкретного фермента, скорости деацилирования и концентрации ингибитора, поэтому обозначение «ингибитор класса A» не гарантирует достаточной защиты цефидерокола при высокой экспрессии фермента [42]. Отдельной фармакологической особенностью сульбактама является самостоятельное антибактериальное действие через связывание RBP. Наиболее убедительно оно продемонстрировано для *A. baumannii*, где сульбактам взаимодействует с RBP1a/1b и RBP3, а дюрлобактам защищает его от гидролиза. Эти данные стали основой разработки сульбактама-дюрлобактама [41, 43]. Для *Enterobacterales* самостоятельная активность сульбактама обычно значительно ниже, а клинически достижимые концентрации не обеспечивают стабильного бактерицидного эффекта. По этой причине прямой перенос концепции «сульбактам как второй β -лактам» с карбапенеморезистентного *A. baumannii* (CRAB) на CRE методологически некорректен.

Тем не менее RBP-опосредованный компонент не следует полностью исключать. Даже слабое или неполное связывание дополнительного набора RBP может изменять морфологический ответ, скорость лизиса и доступность мишеней для цефидерокола. Такой эффект может быть замечен только в присутствии цефидерокола и не проявляться в МПК сульбактама как моноагента. Для подтверждения необходимы профили конкурентного связывания флуоресцентно меченных β -лактамов, морфометрия, транскриптомика стрессового ответа и изогенные мутанты RBP в *K. pneumoniae* и *E. coli*. Практическое ограничение состоит в лекарственной форме. Во многих странах сульбактам доступен преимущественно как компонент ампициллин-сульбактама, поэтому повышение экспозиции сульбактама одновременно увеличивает дозу ампициллина и натриевую нагрузку. Концентрация 2 мг/л, показавшая синергизм *in vitro*, не эквивалентна доказанной оптимальной свободной концентрации *in vivo*: необходимо учитывать белковое связывание, распределение в эпителиальную жидкость лёгких, перитонеальную полость и другие очаги, а также быстрое почечное выведение.

Двойное связывание RBP и преодоление резистентности

Имеющиеся данные подтверждают наличие синергического эффекта в отдельных экспериментах, но не позволяют установить его механизм. Снижение суммарной β -лактамазной активности, дополнительное воздействие на RBP и подавление отдельных устойчивых субпопуляций следует рас-

смаивать как конкурирующие или взаимодействующие гипотезы. Их относительный вклад при *Enterobacteriales* не определён, поэтому термин «двойное связывание RBP» в настоящем обзоре используется только для обозначения проверяемой механистической модели. Первый, ферментный, заключается в том, что сульбактам снижает гидролиз цефидерокола ингибируемыми β -лактамазами класса A, повышая свободную концентрацию активного цефалоспорина в периплазме. Второй, мишеневый, состоит в том, что одновременное воздействие цефидерокола на RBP3 и возможное дополнительное связывание RBP сульбактамом усиливает дисбаланс сборки клеточной стенки. Третий, популяционный, предполагает, что препараты могут перекрывать различные субпопуляции, уменьшая вероятность повторного роста после начального бактерицидного эффекта [41–46, 70–72]. Данная модель имеет разные прогнозы для различных карбапенемов. При KPC-продуцентах сульбактам, вероятно, уступает авибактаму, ваборбактаму и релебактаму по ингибирующей мощности, поэтому синергизм может зависеть от конкретного варианта KPC и ко-продуцируемых БЛРС. При OXA-48-подобных ферментах прямой ингибирующий вклад ожидается ограниченным. При NDM/VIM/IMP сульбактам не блокирует основной фермент, но может ингибировать сопутствующие TEM/SHV/CTX-M, снижая суммарный гидролитический фон. При неферментативном CRE, обусловленном AmpC/БЛРС и потерей поринов, эффект будет определяться типом β -лактамазы и сохранностью железотранспорта.

Альтернативным объяснением наблюдаемого time-kill-синергизма может служить не прямое двойное связывание RBP, а изменение кинетики β -лактамазной реакции. Сульбактам способен выступать конкурентным субстратом или временно насыщать ферментный пул, позволяя цефидероколу достигать RBP3. Для разграничения механизмов необходимы измерения концентрации цефидерокола в периплазме, очищенные ферменты с определением k_{cat}/K_m , количественная протеомика β -лактамаз и восстановление фенотипа после комплементации соответствующих генов. Без этих данных формулировка о «двойном RBP-синергизме» остаётся биологически правдоподобной, но недоказанной. Фармакологически значимый синергизм должен сохраняться в диапазоне концентраций, достижимых у пациента на протяжении существенной части интервала дозирования, при высокой бактериальной нагрузке, физиологическом железодефиците и в присутствии белков и клеточного детрита. Однократное снижение колониеобразующих единиц (КОЕ) при лабораторной концентрации не гарантирует клинического преимущества. В связи с

этим теоретическая модель должна быть переведена в совместную фармакокинетическую/фармакодинамическую (ФК/ФД) цель: например, долю интервала, когда свободный цефидерокол превышает МПК комбинации, при одновременном поддержании сульбактама выше порога, необходимого для ингибирования фермента или связывания RBP.

Микробиологический анализ синергетических эффектов

Checkerboard-анализ оценивает взаимодействие по фракционному индексу ингибирующей концентрации (FICI), однако его результат зависит от точности МПК, шага двукратных разведений и выбранного порога синергизма. Для цефидерокола дополнительным источником вариабельности является содержание железа в среде. Тестирование должно выполняться в iron-depleted cation-adjusted Mueller-Hinton broth; использование обычного бульона или неподтверждённого коммерческого метода способно изменить МПК и, следовательно, FICI [62, 70, 71]. Checkerboard удобен для скрининга больших коллекций, но не показывает скорость гибели и повторный рост. Time-kill-анализ более информативен для β -лактамных комбинаций: обычно синергизм определяют как дополнительное снижение бактериальной плотности не менее чем на 2 log₁₀ КОЕ/мл по сравнению с наиболее активным компонентом через заданный интервал. Он позволяет выявить раннюю бактерицидность, повторный рост к 24–48 ч и зависимость от концентрации, но требует стандартизации инокулюма, времени отбора проб и числа биологических повторов. При высоком инокулюме особенно важны ферментная нагрузка и гетерорезистентные субпопуляции. Динамические hollow-fiber и chemostat-модели лучше воспроизводят клинические колебания концентраций и должны стать следующим этапом проверки [46, 73].

В исследовании *RE Lewis и соавт.* [46] взаимодействие дополнительно анализировали с помощью обобщённой модели Loewe, которая сравнивает наблюдаемую гибель с нулевой поверхностью ожидаемого эффекта и лучше подходит для компонентов с различной собственной максимальной активностью. Такой подход снижает риск механистически неверной интерпретации FICI, однако при двух CRE-изолятах статистическая модель не решает проблему внешней валидности. Молекулярное моделирование способно прогнозировать связывание β -лактамаз и RBP, но должно подтверждаться кинетикой очищенных ферментов, полногеномным секвенированием и функциональными нокаутами. Будущие исследования должны включать клинические изоляты, представляющие основные механизмы карбапенемо-

резистентности. Размер выборки следует определять на основании заранее заданного показателя взаимодействия и ожидаемой частоты синергизма, а не устанавливать произвольно.

Прямое исследование *RE Lewis и соавт.* [46] включило только два изолята *K. pneumoniae* — чувствительный и резистентный к цефидероколу. При добавлении сульбактама в концентрации 2 мг/л к цефидероколу в концентрации, равной МПК, снижение бактериальной плотности составило 5,70 и 6,30 log₁₀ КОЕ/мл соответственно; критерий синергизма был выполнен для обоих изолятов. При половине МПК цефидерокола выраженный эффект сохранялся у резистентного изолята, но отсутствовал у чувствительного. Обобщённая модель Loewe подтвердила синергическое взаимодействие [46]. Полученные результаты представляют собой предварительный экспериментальный сигнал, подтверждающий возможность взаимодействия цефидерокола с сульбактамом в отдельных штаммах *K. pneumoniae*. Однако исследование двух изолятов не позволяет установить воспроизводимость эффекта, его зависимость от типа карбапенемазы и ко-продуцируемых β-лактамаз или распространённость синергизма среди клинических CRE. Косвенные данные подтверждают, что ингибирование сериновых β-лактамаз способно усиливать цефидерокол. *J Bianco и соавт.* [44] показали значительное снижение МПК цефидерокола в присутствии авибактама, ваборбактама или релебактама у ряда КРС-продуцирующих изолятов и синергизм против ОХА-48-подобных *Enterobacterales* [44]. Вместе с тем эти ингибиторы существенно отличаются от сульбактама по спектру и мощности, вследствие чего результаты нельзя переносить количественно: они доказывают принцип «цефидерокол + ингибитор», но не конкретную эффективность сульбактама. При КРС-продуцентах потенциально важны варианты КРС-31, КРС-41, КРС-50 и другие модификации, возникающие под давлением цефтазидима-авибактама. Такие варианты могут повышать МПК цефидерокола и создавать сложный фенотип с восстановлением чувствительности к карбапенемам [31–33]. Сульбактам вряд ли будет надёжно ингибировать весь спектр КРС-вариантов, поэтому комбинацию следует сравнивать не только с цефидероколом, но и с меропенемом-ваборбактамом либо имипенемом-релебактамом, если соответствующий вариант сохраняет к ним чувствительность.

Для ОХА-48-подобных ферментов исходная активность цефидерокола обычно высока, а клинические данные по монотерапии в небольших подгруппах благоприятны [60, 61, 74]. Добавление сульбактама может оказаться избыточным при низкой МПК и сохранной чувствительности. Потенциальный интерес представляют изоляты с

ко-продукцией ОХА-48 и БЛРС/AmpC, пориновыми дефектами или повышенной МПК цефидерокола. Именно такие генотипы следует включать в будущие панели, чтобы отделить эффект на ОХА-48 от ингибирования сопутствующего фермента. МБЛ-продуцирующие CRE являются наиболее логичной потенциальной мишенью цефидерокола, поскольку большинство зарегистрированных сериновых ингибиторов не нейтрализуют NDM, VIM и IMP. Цефидерокол демонстрирует активность против значительной части таких изолятов, однако МПК у NDM-продуцентов в среднем выше, чем у VIM-продуцентов, а устойчивость связана с количественной экспрессией NDM, состоянием CtrA и RBP3-вставками [23, 25, 27–40, 59]. Сульбактам не связывает цинк в активном центре МБЛ и не должен рассматриваться в качестве прямого ингибитора этого механизма.

Потенциальный синергизм при МБЛ-продукции может возникать по трём причинам. Во-первых, сульбактам способен ингибировать одновременно продуцируемые TEM, SHV или CTX-M, уменьшая суммарный гидролиз цефидерокола. Во-вторых, его слабая RBP-активность может дополнять действие цефидерокола независимо от МБЛ. В-третьих, временное насыщение общего β-лактамазного пула способно изменять кинетику доступа цефидерокола к RBP3. Однако ни один из этих механизмов не подтверждён на репрезентативной коллекции NDM/VIM/IMP-изолятов *Enterobacterales*. Существующие данные подчёркивают необходимость различать «МБЛ + ко-продуцент» и «чистый МБЛ-фон». В изогенной системе с одной NDM и сохранным железотранспортом добавление сульбактама, вероятно, даст минимальный ферментный эффект. В клиническом изоляте с NDM, CTX-M-15, ОХА-1 и пориновыми дефектами результат может быть иным. По этой причине публикация только названия карбапенемазы недостаточна: необходимы количественная экспрессия β-лактамаз, полный резистом и функциональная характеристика рецепторов железа. Клинически доказанными вариантами для МБЛ-CRE остаются цефтазидим-авибактам плюс азтреонам или цефидерокол при подтверждённой чувствительности [11, 12, 22, 63]. Для новой комбинации требуется прямое сравнение с этими режимами. Даже выраженный *in vitro*-синергизм не оправдывает замены терапии, имеющей клиническую поддержку, если не продемонстрированы преимущество по предотвращению резистентности, исходам или безопасности.

Гетерорезистентность означает присутствие небольшой устойчивой субпопуляции внутри фенотипически чувствительной культуры. Для цефидерокола она описана у карбапенеморезистентных грамотрицательных возбудителей и может не выявляться стандартной МПК [23, 75].

При высокой бактериальной нагрузке такая фракция способна выжить, расширяться на фоне терапии и привести к микробиологической персистенции. Теоретически второй препарат с независимым механизмом должен уменьшать эту вероятность, однако для цефидерокола-сульбактама при CRE прямых данных population-analysis-profile или fluctuation-test нет. Описанные механизмы приобретённой устойчивости к цефидероколу включают инактивацию CtrA, усиление экспрессии NDM-5, модификации AmpC и KPC, RBP3-вставки и их сочетания [24–40]. Сульбактам может сдерживать только часть траекторий — прежде всего связанные с ингибируемыми сериновыми β -лактамазами. Он не предотвращает потерю сидерофорного рецептора и, вероятно, не компенсирует высокоуровневую NDM-гиперпродукцию. Следовательно, утверждение о «защите от резистентности» должно проверяться отдельно для каждой генетической траектории.

В моделях *A. baumannii* комбинации цефидерокола с ампициллином-сульбактамом при гуманизированных экспозициях демонстрировали улучшение подавления и профилактики резистентности [72], а клинические и *in vitro* наблюдения тройных схем подтверждают возможность фармакодинамического усиления [76, 77]. Однако *A. baumannii* отличается собственной RBP-уязвимостью к сульбактаму и набором OXA-ферментов. Результаты, полученные при *A. baumannii*, подтверждают принципиальную возможность фармакодинамического взаимодействия цефидерокола с сульбактам-содержащими режимами, но не являются доклиническими доказательствами эффективности при *Enterobacterales*. Самостоятельная активность сульбактама против *A. baumannii*, отличия в составе RBP и преобладание OXA-ферментов существенно ограничивают межвидовую экстраполяцию. Оптимальный эксперимент должен включать длительную динамическую экспозицию 7–14 суток в hollow-fiber-модели, воспроизводящую свободные концентрации обоих препаратов, с ежедневным количественным посевом на среды с возрастающими концентрациями цефидерокола и сульбактама. Полное геномное секвенирование появившихся колоний позволит определить, действительно ли комбинация снижает частоту мутаций *ctrA*, амплификации *blaNDM* и RBP3-вставок либо лишь отсрочивает их отбор.

Доклинические *in vivo* исследования

Цефидерокол в качестве моноагента изучен в нейтропенических моделях бедра и лёгкого, а также в иммунокомпетентной модели пневмонии. Гуманизированные экспозиции обеспечивали стабильность или снижение бактериальной плотности

против большинства *Enterobacterales* с МПК до 4 мг/л; эффективность уменьшалась при более высокой МПК [73, 78–80]. Эти модели подтверждают, что достижение фармакодинамической цели способно переводить *in vitro*-чувствительность в бактерицидный эффект, но не отвечают на вопрос о добавочной ценности сульбактама. Прямых животных моделей сепсиса, пневмонии, инфекции бедра или абсцесса, вызванных CRE, для комбинации цефидерокол-сульбактам не обнаружено. Единственная близкая линия доказательств относится к *A. baumannii*: в исследовании с гуманизированными режимами сочетание цефидерокола с ампициллином-сульбактамом оценивали с точки зрения эффективности и профилактики резистентности [72]. Межвидовая экстраполяция ограничена тем, что сульбактам является активным RBP-направленным препаратом именно против *Acinetobacter*, тогда как для *K. pneumoniae* и *E. coli* такой эффект значительно менее определён. Для корректной CRE-модели следует использовать как минимум четыре генотипа: KPC с высокой и низкой МПК цефидерокола, OXA-48 + БЛРС, NDM + RBP3-вставка и не-карбапенемазный CRE с AmpC/пориновым дефектом. Желательно включать иммуносупрессию, высокую бактериальную нагрузку и разные очаги. Сравнение должно охватывать цефидерокол, сульбактам, комбинацию, механизм-специфический стандарт и неактивный контроль. Первичными исходами должны быть изменение log₁₀ КОЕ в ткани и частота выделения резистентных колоний, а не только выживаемость. Отдельно необходимы модели биоплёнки и инокулированных имплантатов. Железный гомеостаз, доступность сидерофорных рецепторов и метаболическое состояние бактерий в биоплёнке отличаются от планктонной культуры; это может снижать преимущества «тройного коня». Внутривенный абсцесс также создаёт низкий pH, высокий белковый фон и ограниченную диффузию. Пока такие условия не воспроизведены, клиническая применимость лабораторной синергии при эндоваскулярных и глубоких очагах остаётся неопределённой.

Для цефидерокола ведущим ФК/ФД-индексом является процент времени интервала дозирования, в течение которого свободная концентрация превышает МПК (%fT>MIC). Предклинические исследования и моделирование поддерживают стандартный режим 2 г каждые 8 ч в виде 3-часовой инфузии у взрослых с нормальной функцией почек, с коррекцией при почечной недостаточности и усиленном почечном клиренсе [79, 81, 82]. При критическом состоянии особое значение имеют изменённый объём распределения, заместительная почечная терапия и вариабельность проникновения в эпителиальную жидкость лёгких [83, 84]. Для сульбактама также характерна

времязависимая активность, однако целевая концентрация в комбинации при CRE не установлена. Значение 2 мг/л из time-kill-эксперимента [46] нельзя автоматически превратить в клинический порог: неизвестно, должна ли концентрация поддерживаться постоянно, достаточно ли кратковременного насыщения β -лактамазы и какой компонент эффекта связан с RBP. Для разных ферментов концентрация, обеспечивающая ингибирование, будет различной [42].

Совместная ФК/ФД-модель должна связывать свободную экспозицию цефидерокола с МПК комбинации и экспозицию сульбактама с динамикой ингибирования β -лактамаз. Для комбинации необходимо определить совместный ФК/ФД-показатель, который будет учитывать свободную экспозицию цефидерокола относительно МПК и концентрационно-временной профиль сульбактама, необходимый для влияния на соответствующую β -лактамазу или RBP. До получения результатов динамических моделей и dose-fractionation-экспериментов числовые значения такой цели не могут считаться обоснованными. До определения этого порога любые предложения о дозе сульбактама остаются эмпирическими. Практически важна синхронизация инфузий. Раздельное введение препаратов с разными периодами полувыведения может создавать интервалы функциональной монотерапии и способствовать селекции устойчивости. Продлённые или непрерывные инфузии теоретически уменьшают этот риск, но требуют проверки физико-химической совместимости, стабильности растворов и организационной осуществимости. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) цефидерокола и сульбактама мог бы повысить надёжность у пациентов с ожогами, септическим шоком, экстракорпоральной поддержкой или нестабильной функцией почек.

Клинический опыт и перспективы применения

Клиническая база цефидерокола включает рандомизированные исследования осложнённых инфекций мочевых путей, нозокомиальной пневмонии и инфекций, вызванных карбапенеморезистентными грамотрицательными возбудителями. В исследованиях APEKS-cUTI и APEKS-NP препарат продемонстрировал эффективность при соответствующих синдромах; исследование CREDIBLE-CR подтвердило клиническую активность против тяжёлых карбапенеморезистентных инфекций, но выявило численный дисбаланс смертности, в основном связанный с *A. baumannii* [85–87]. Подгруппы CRE были невелики, поэтому эти данные обосновывают применение цефидерокола, но не комбинации с сульбактамом. Пост-хок-ана-

лизы МБЛ-продуцирующих возбудителей, бактериемии и ОХА-48-содержащих изолятов показали микробиологические и клинические ответы у значительной части пациентов [63, 74, 88]. Описаны успешные случаи системной инфекции, менингита и других тяжёлых очагов, вызванных *K. pneumoniae* и другими *Enterobacterales* [89–92]. Одновременно имеются сообщения о неудачах и развитии резистентности, что подтверждает необходимость повторного определения чувствительности при персистенции культуры [24, 25, 90].

Для сочетания цефидерокола с сульбактамом при CRE опубликованных клинических серий с верифицируемыми данными об изоляте, дозировании и исходах обнаружить не удалось. Отдельные клинические наблюдения сочетаний цефидерокола, сульбактама и тигециклина относятся к экстремально-резистентному (XDR) *A. baumannii*, в том числе при заместительной почечной терапии [76]. Такие случаи демонстрируют техническую возможность совместного применения, но не отвечают на вопрос об эффективности у *Enterobacterales*. В связи с этим «off-label» применение при CRE может обсуждаться только как спасительная стратегия у пациента с жизнеугрожающей инфекцией, отсутствием активных зарегистрированных альтернатив, подтверждённой чувствительностью или лабораторным синергизмом и контролируемым источником инфекции. Желательно получение исходной и повторной культуры, референсное определение МПК цефидерокола, молекулярная идентификация карбапенемазы и документирование концентрационно-временного режима. Без этих условий клинический случай не сможет внести надёжный вклад в доказательную базу.

Существующие программы цефидерокола оценивают препарат как самостоятельный β -лактам либо в рамках терапии карбапенеморезистентных грамотрицательных инфекций; исследования сульбактам-содержащих режимов преимущественно ориентированы на CRAB. Такое расхождение отражает историческую биологическую нишу сульбактама и подчёркивает ранний, доклинический статус гипотезы для *Enterobacterales* [11, 43, 63, 72, 87]. Переход непосредственно к крупному рандомизированному контролируемому исследованию (РКИ) был бы преждевременным. Сначала необходима многоцентровая микробиологическая программа с определением предикторов синергизма, затем ФК/ФД-исследование и небольшое адаптивное клиническое исследование фазы II. Возможный дизайн — механизм-стратифицированная платформа у взрослых с бактериемией или пневмонией, вызванной CRE с повышенной МПК цефидерокола и отсутствием предпочтительной зарегистрированной терапии. Сравнение должно проводиться с наилучшей доступной механизм-специфической схе-

мой, а не с колистином по умолчанию. Ключевыми критериями включения должны быть подтверждённая инфекция, а не колонизация; стандартизированная МПК; генотип карбапенемазы; контроль источника; начало активной терапии в сопоставимые сроки. Первичный исход может объединять 28-дневную смертность и клиническую неудачу; важными вторичными исходами будут микробиологическая эрадикация, рецидив, возникновение резистентности, нефротоксичность, нейротоксичность и дни без органной поддержки. Обязателен центральный биобанк изолятов для последующего анализа механизмов ответа.

Эмпирическая и целенаправленная терапия

Эмпирическое назначение цефидерокола с сульбактамом не имеет достаточного обоснования. Спектр сульбактама не перекрывает МБЛ и не гарантирует защиту от КРС/ОХА-48; комбинация увеличивает лекарственную нагрузку и может затруднить интерпретацию микробиологического ответа. Эмпирическая терапия CRE должна определяться локальной эпидемиологией, предшествующей колонизацией, тяжестью состояния и вероятным механизмом, а после получения результата — деэскалироваться до предпочтительного активного препарата [11–14]. В целенаправленной терапии при КРС-продуцентах стандартом остаются мощные ингибиторозащищённые β -лактамы; комбинация цефидерокол-сульбактам может рассматриваться только при непереносимости, резистентности или уникальном фенотипе. При ОХА-48-подобных ферментах цефтазидим-авибактам обычно имеет более прямое механистическое обоснование. При МБЛ предпочтительны цефтазидим-авибактам плюс азтреонам либо цефидерокол, если изолят чувствителен [11, 12, 22]. Сульбактам не должен добавляться автоматически к цефидероколу при NDM.

В настоящее время нельзя определить клиническую ситуацию, в которой добавление сульбактама к цефидероколу имело бы доказанное преимущество. Даже лабораторное выявление взаимодействия не является валидированным предиктором клинического ответа. Даже в этом случае необходимо обсуждать альтернативы, контроль очага, оптимизированную инфузию, ТЛМ и повторное тестирование. Такая позиция соответствует принципу «precision antimicrobial therapy»: комбинация назначается не по названию вида, а по функциональному фенотипу конкретного изолята [13, 14]. Будущие клинические исследования комбинации должны предусматривать подтверждение инфекции, идентификацию карбапенемазы, референсное определение МПК цефидерокола, документированный контроль источника

и стандартизированную оценку микробиологического ответа. Эти параметры следует рассматривать как элементы исследовательского протокола, а не как клинический алгоритм назначения экспериментальной терапии.

Обсуждение

Комбинация не устраняет все селективные пути. Потеря сидерофорных рецепторов, регуляторные изменения железного обмена и RBP3-вставки могут снижать активность цефидерокола независимо от β -лактамаз. При этом повышенная экспозиция β -лактамов создаёт давление на RBP и мембранный транспорт. Если концентрация сульбактама недостаточна, бактерия фактически подвергается монотерапии цефидероколом; если цефидерокол недостаточен, сульбактам может отбирать гиперпродукцию β -лактамаз [23–40]. Перекрёстная резистентность с цефтазидимом-авибактамом и другими β -лактамами особенно важна для КРС- и AmpC-вариантов [26, 30–33]. Использование комбинации без молекулярной диагностики может непреднамеренно выбрать изолят, устойчивый одновременно к нескольким препаратам резерва. По этой причине мониторинг должен включать не только изменение МПК цефидерокола, но и панель новых β -лактамов, чтобы оценить collateral sensitivity или co-resistance. Гетерорезистентность добавляет риск ложной уверенности: стандартный тест может классифицировать изолят как чувствительный, тогда как небольшая фракция переживает терапию [75]. Проверка комбинации при обычном инокуле может не выявить этот феномен. Необходимы высокий инокулюм, population analysis и серийные культуры пациента. Отсутствие бактериального роста в крови не исключает персистенцию в желчи, дыхательных путях, абсцессе или биоплёнке.

Цефидерокол в клинических исследованиях обычно имел профиль переносимости, сопоставимый с другими цефалоспоридами, однако требует коррекции дозы по функции почек. Накопление β -лактамов при почечной недостаточности повышает риск нейротоксичности, особенно у пациентов с поражением центральной нервной системы. У критически больных одновременно возможен усиленный почечный клиренс, создающий противоположный риск недоэкспозиции [81–87]. Сульбактам также выводится преимущественно почками. При применении в составе ампициллин-сульбактама необходимо учитывать дозу ампициллина, натриевую нагрузку, объём инфузии, аллергические реакции, цитопении, повышение печёночных ферментов и риск *Clostridioides difficile*-ассоциированной инфекции. Высокодозные режимы, разработанные для CRAB, не имеют подтверждённой необходимости при CRE и не должны

механически переноситься на новую комбинацию [41–43, 72]. Уникального токсикологического сигнала для сочетания цефидерокола и сульбактама пока не выявлено, но и систематического клинического наблюдения нет. Комбинация может увеличивать риск ошибок дозирования при быстро меняющейся функции почек и экстракорпоральной терапии. Будущие исследования должны заранее определять неврологические события, почечную и печёночную токсичность, электролитные нарушения, натриевую нагрузку, флебит и лекарственные взаимодействия.

В настоящее время отсутствуют стандартизированные точки отсечения для МПК сульбактама в отношении *Enterobacterales* в составе этой комбинации, клинические breakpoints для «МПК комбинации» и валидированный лабораторный тест, прогнозирующий ответ. Методики checkerboard и time-kill различаются по инокулюму, среде, концентрациям и критериям. Даже для самого цефидерокола лабораторное тестирование остаётся технически чувствительным и требует референсных условий [62, 70, 71]. Крупные РКИ отсутствуют, а прямое *in vitro*-исследование включает два CRE-изолята [46]. Это исключает оценку клинической эффективности, безопасности, дозирования и различий между карбапенемами. В такой ситуации сильные формулировки о «новой эффективной комбинации» создают риск преждевременного внедрения. Корректная формулировка — «экспериментальная комбинация с подтверждённым proof-of-concept и существенными пробелами доказательств». Дополнительной проблемой является выбор компаратора. Сравнение с колистином может завышать относительную привлекательность комбинации, тогда как современным стандартом являются механизм-специфические новые β -лактамы [11, 12]. Будущие исследования должны использовать активный лучший доступный контроль, включать раннюю диагностику карбапенемазы и оценивать не только не меньшую клиническую эффективность по сравнению с активным контролем, но и частоту микробиологической эрадикации и возникновения резистентности.

Критическим ограничением доказательной базы остаётся отсутствие данных о воспроизводимости синергизма на репрезентативных коллекциях CRE. Ближайшим этапом должна стать многоцентровая микробиологическая программа, стратифицированная по виду возбудителя, типу и экспрессии карбапенемазы, ко-продуцируемым β -лактамазам, состоянию сидерофорных рецепторов и RBP3. Только после определения генотипических предикторов ответа целесообразны динамические ФК/ФД-модели, исследования профилактики резистентности и релевантные модели инфекции *in vivo*. Клиническая оценка комбинации

должна проводиться лишь после установления достижимой экспозиции сульбактама и стандартизации лабораторного определения эффекта.

Ближайшей практически значимой задачей является проверка эффекта на репрезентативной генотипически охарактеризованной коллекции CRE. Результаты такого исследования должны определить, имеются ли основания для последующих механистических и ФК/ФД-экспериментов. Переход к клинической оценке оправдан только при воспроизводимом эффекте и достижимых концентрациях обоих компонентов. Требуются кристаллография или молекулярная динамика комплекса сульбактама с релевантными β -лактамазами и RBP *Enterobacterales*, кинетика очищенных ферментов, измерение периплазматических концентраций и морфологический анализ. Изогенные панели позволят определить биомаркеры ответа. Такие биомаркеры впоследствии могут стать частью быстрого диагностического алгоритма. Следует определить целевую экспозицию сульбактама, совместную вероятность достижения целей и оптимальное соотношение инфузий. Модели должны учитывать нормальную, сниженную и усиленную функцию почек, непрерывную заместительную почечную терапию, экстракорпоральную мембранную оксигенацию, ожоги и ожирение. Важны данные по эпителиальной жидкости лёгких, ликвору и внутрибрюшным очагам. Разработка отдельной формы сульбактама или гибкого соотношения компонентов может быть необходима для клинической реализации [81–84]. Четвёртая линия — последовательная клиническая программа. После подтверждения сигнала целесообразно пилотное проспективное исследование у тщательно отобранных пациентов, затем адаптивное многоцентровое сравнение. Рандомизация должна проводиться внутри механистических страт, а промежуточный анализ — учитывать микробиологическую эрадикацию и развитие резистентности. Нецелесообразно объединять CRE, CRAB и *P. aeruginosa* в одну эффективность-популяцию без отдельного анализа, поскольку вклад сульбактама принципиально различён. Пятая линия — диагностическая трансляция. Клинической лаборатории нужен быстрый тест, позволяющий в течение суток определить, добавляет ли сульбактам значимую активность к цефидероколу. Возможны миниатюризированный time-kill, градиентные методы или машинное прогнозирование по геному и МПК. До валидации такой системы применение комбинации будет ограничено центрами с экспертной микробиологией.

Заключение

Существующие данные позволяют сформулировать гипотезу о штаммоспецифическом взаимодействии цефидерокола с сульбактамом, но не под-

тверждают универсальный эффект при карбапенеморезистентных *Enterobacterales*. Возможный синергизм может быть связан со снижением гидролитической нагрузки за счёт ингибирования отдельных сериновых β -лактамаз, увеличением доступной концентрации цефидерокола в периплазме, потенциально комплементарным воздействием на пенициллин-связывающие белки и подавлением отдельных устойчивых субпопуляций. Вместе с тем вклад каждого из этих механизмов не установлен и, вероятно, зависит от вида возбудителя, типа и уровня экспрессии карбапенемазы, наличия сопутствующих БЛРС или AmpC, состояния сидерофорных рецепторов, RVP3 и других детерминант резистентности. Сульбактам не обладает активностью против NDM, VIM и IMP и недостаточно надёжно ингибирует большинство вариантов KPC и OXA-48-подобных ферментов. Он также не способен компенсировать утрату рецепторов железа, нарушения транспорта цефидерокола и изменения RVP3. Поэтому наличие карбапенеморезистентности само по себе не может рассматриваться как основание для назначения данной комбинации. Прямые доказательства её эффективности в отношении *Enterobacterales* ограничены результатами исследований *in vitro* на небольшом числе изолятов. Стандартизированные исследования на крупных коллекциях штаммов, динамические ФК/ФД-модели и прямые доклинические исследования комбинации при CRE отсутствуют. Не определены оптимальная экспозиция сульбактама, совместная фармакодинамическая цель, клинически значимые критерии синергизма и лабораторный метод прогнозирования ответа. Клинические исследования эффективности и безопасности сочетания цефидерокола и сульбактама при инфекциях, вызванных CRE, также не проведены. На современном этапе комбинация не может быть рекомендована для рутинной эмпирической или целенаправленной терапии карбапенеморезистентных *Enterobacterales*. Имеющиеся данные подтверждают биологическую правдоподобность взаимодействия цефидерокола с сульбактамом, но не позволяют оценить его воспроизводимость, клиническую эффективность, безопасность или оптимальный режим дозирования при CRE-инфекциях. Поэтому комбинация должна рассматриваться как исследовательская гипотеза и не может быть рекомендована для рутинной эмпирической или целенаправленной терапии. Приоритетом являются стратифицированные исследования клинических изолятов, динамические ФК/ФД-модели и прямые исследования *in vivo*, предшествующие любому сравнительному клиническому испытанию.

Дополнительная информация

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Участие авторов. Авторы декларируют ответственность своего авторства международным критериям ICMJE. *Аминева Д. И.* — концептуализация, написание первоначального варианта рукописи, администрирование проекта; *Галлямова А. Ф.* — методология, проведение исследования, курация данных; *Ихсанов Р. Р.* — проведение исследования, предоставление ресурсов, написание первоначального варианта рукописи; *Батулин И. А.* — формальный анализ, валидация данных, визуализация; *Фасхутдинова А. Р.* — методология, курация данных, рецензирование и редактирование рукописи; *Ткачева Е. А.* — проведение исследования, предоставление ресурсов, написание первоначального варианта рукописи; *Дибирова А. А.* — формальный анализ, курация данных, визуализация; *Агабекова Х. Т.* — концептуализация, методология, научное руководство; *Хакимов И. А.* — проведение исследования, курация данных, рецензирование и редактирование рукописи; *Баширов А. Р.* — проведение исследования, предоставление ресурсов, написание первоначального варианта рукописи; *Аюпова А. А.* — формальный анализ, валидация данных, визуализация; *Садыкова Э. Ж.* — методология, научное руководство, рецензирование и редактирование рукописи; *Арсланова Н. И.* — проведение исследования, предоставление ресурсов, курация данных; *Ашибокова М. М.* — написание первоначального варианта рукописи, рецензирование и редактирование, администрирование проекта; *Веджижева Т. М.* — формальный анализ, валидация данных, визуализация; *Идигова А. А.* — проведение исследования, предоставление ресурсов, написание первоначального варианта рукописи; *Цурова Х. М.* — методология, курация данных, формальный анализ; *Сакалов Т. А.* — проведение исследования, валидация данных, рецензирование и редактирование рукописи; *Жура К. У.* — предоставление ресурсов, визуализация, написание первоначального варианта рукописи; *Ильющенко Р. А.* — концептуализация, научное руководство, рецензирование и редактирование рукописи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией и выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части исследования.

Additional information

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study was performed without external funding.

Authors' contributions. The authors declare that

their authorship complies with the international ICMJE criteria. *Amineva D. I.* — conceptualization, writing — original draft, project administration; *Galymova A. F.* — methodology, investigation, data curation; *Ikhsanov R. R.* — investigation, resources, writing — original draft; *Batulina I. A.* — formal analysis, validation, visualization; *Faskhutdinova A. R.* — methodology, data curation, writing — review and editing; *Tkacheva E. A.* — investigation, resources, writing — original draft; *Dibirova A. A.* — formal analysis, data curation, visualization; *Agabekova Kh. T.* — conceptualization, methodology, supervision; *Khakimov I. A.* — investigation, data curation, writing — review and editing; *Bashirov A. R.* — investigation, resources, writing — original draft; *Ayupova A. A.* — formal analysis, validation, visualization; *Sadykova E. Zh.* — methodology, supervision, writ-

ing — review and editing; *Arslanova N. I.* — investigation, resources, data curation; *Ashipokova M. M.* — writing — original draft, writing — review and editing, project administration; *Vedzizheva T. M.* — formal analysis, validation, visualization; *Idigova A. A.* — investigation, resources, writing — original draft; *Tsurrova Kh. M.* — methodology, data curation, formal analysis; *Sakalov T. A.* — investigation, validation, writing — review and editing; *Zhura K. U.* — resources, visualization, writing — original draft; *Ilyushchenko R. A.* — conceptualization, supervision, writing review and editing.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the study are appropriately investigated and resolved.

Литература/References

- World Health Organization. WHO bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance. Geneva: World Health Organization; 2024.
- World Health Organization. Global antibiotic resistance surveillance report 2025: WHO Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS). Geneva: World Health Organization; 2025.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Carbapenem-resistant Enterobacterales, third update – 3 February 2025. Stockholm: ECDC; 2025. doi: 10.2900/8752612.
- Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022; 399 (10325): 629–655. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02724-0.
- Jean SS, Harnod D, Hsueh PR. Global threat of carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022; 12: 823684. doi: 10.3389/fcimb.2022.823684.
- Wang M, Earley M, Chen L, et al.; Multi-Drug Resistant Organism Network Investigators. Clinical outcomes and bacterial characteristics of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* complex among patients from different global regions (CRACKLE-2): a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22 (3): 401–412. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00399-6.
- van Duin D, Arias CA, Komarow L, et al.; Multi-Drug Resistant Organism Network Investigators. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacterales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (6): 731–741. doi: 10.1016/S1473-3099(19)30755-8.
- Lin Q, Wu M, Yu H, Jia X, Zou H, Ma D, et al. Clinical and microbiological characterization of carbapenem-resistant Enterobacterales: a prospective cohort study. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 716324. doi: 10.3389/fphar.2021.716324.
- Palacios-Baena ZR, Giannella M, Manissero D, Rodriguez-Bafo J, Viale R, et al. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections: a systematic review. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27 (2): 228–235. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.016.
- Qian Y, Bi Y, Liu S, Li X, Dong S, Ju M. Predictors of mortality in patients with carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection: a meta-analysis and a systematic review. *Ann Palliat Med*. 2021; 10 (7): 7340–7350. doi: 10.21037/apm-21-338.
- Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA. Infectious Diseases Society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant Gram-negative infections. *Clin Infect Dis*. 2024; ciae403. doi: 10.1093/cid/ciae403.
- Paul M, Carrara E, Retamar P, Tängden T, Bitterman R, Bonomo RA, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multi-drug-resistant Gram-negative bacilli, endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28 (4): 521–547. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.025.
- Reyes S, Nicolau DP. Precision medicine for the diagnosis and treatment of carbapenem-resistant Enterobacterales: time to think from a different perspective. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2020; 18 (8): 721–740. doi: 10.1080/14787210.2020.1760844.
- Gatti M, Viaggi B, Rossolini GM, Pea F, Viale P. An evidence-based multidisciplinary approach focused at creating algorithms for targeted therapy of BSIs, cUTIs, and cAIs caused by Enterobacterales in critically ill adult patients. *Infect Drug Resist*. 2021; 14: 2461–2498. doi: 10.2147/IDR.S314241.
- van Duin D, Lok JJ, Earley M, Cober E, Richter S, Perez F, et al.; Antibacterial Resistance Leadership Group. Colistin versus ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *Clin Infect Dis*. 2018; 66 (2): 163–171. doi: 10.1093/cid/cix783.
- Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Potoski BA, Marini RV, et al. Ceftazidime-avibactam is superior to other treatment regimens against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61 (8): e00883–17. doi: 10.1128/AAC.00883-17.
- Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G, Mathers AJ, Bassetti M, Vazquez J, et al. Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: the TANGO II randomized clinical trial. *Infect Dis Ther*. 2018; 7 (4): 439–455. doi: 10.1007/s40121-018-0214-1.
- Motsch J, Murta de Oliveira C, Stus V, et al. RESTORE-IMI 1: a multicenter, randomized, double-blind trial comparing efficacy and safety of imipenem/relebactam versus colistin plus imipenem in patients with imipenem-nonsusceptible bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2020; 70 (9): 1799–1808. doi: 10.1093/cid/ciz530.
- McKinnell JA, Dwyer JP, Talbot GH, Connolly LE, Friedland I, Smith A, et al.; CARE Study Group. Plazomicin for infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *N Engl J Med*. 2019; 380 (8): 791–793. doi: 10.1056/NEJMc1807634.
- Ackley R, Roshdy D, Meredith J, Minor S, Anderson WE, Capraro G, Polk C. Meropenem-vaborbactam versus ceftazidime-avibactam for treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64 (5): e02313–19. doi: 10.1128/AAC.02313-19.
- Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis*. 2019; 69 (Suppl 7): S565–S575. doi: 10.1093/cid/ciz830.
- Emeraud C, Escaut L, Boucly A, Fortineau N, Bonnin RA, Naas T, Dortet L. Aztreonam plus clavulanate, tazobactam, or avibactam for treatment of infections caused by metallo- β -lactamase-producing Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63 (5): e00010–19. doi: 10.1128/AAC.00010-19.
- Karakonstantis S, Rousaki M, Kritsotakis EI. Cefiderocol: systematic review of mechanisms of resistance, heteroresistance and *in vivo* emergence of resistance. *Antibiotics (Basel)*. 2022; 11 (6): 723. doi: 10.3390/antibiotics11060723.
- Klein S, Boutin S, Kocer K, Fiedler MO, Störzinger D, Weigand M, et al. Rapid development of cefiderocol resistance in carbapenem-resistant *Enterobacter cloacae* during therapy is associated with heterogeneous mutations in the catechol siderophore receptor cirA. *Clin Infect Dis*. 2022; 74 (5): 905–908. doi: 10.1093/cid/ciab511.
- Simner PJ, Mostafa HH, Bergman Y, Ante Y, Tekle T, Adebayo A, et al. Progressive development of cefiderocol resistance in *Escherichia coli*

- during therapy is associated with increased blaNDM-5 copy number and gene expression. Clin Infect Dis. 2022; 75 (1): 47–54. doi: 10.1093/cid/ciab888.
26. Kauai A, McElheny CL, Iovleva A, Kline E, Sluis-Cremer N, Shields RK, Doi Y. Structural basis of reduced susceptibility to ceftazidime-avibactam and cefiderocol in *Enterobacter cloacae* due to AmpC R2 loop deletion. Antimicrob Agents Chemother. 2020; 64 (7): e00198–20. doi: 10.1128/AAC.00198-20.
 27. Nurjadi D, Kocer K, Chanthalangsy Q, Klein S, Heeg K, Boutin S. New Delhi metallo- β -lactamase facilitates the emergence of cefiderocol resistance in *Enterobacter cloacae*. Antimicrob Agents Chemother. 2022; 66 (2): e0201121. doi: 10.1128/AAC.02011-21.
 28. McElheny CL, Fowler EL, Iovleva A, Shields RK, Doi Y. In vitro evolution of cefiderocol resistance in an NDM-producing *Klebsiella pneumoniae* due to functional loss of cirA. Microbiol Spectr. 2021; 9 (3): e0177921. doi: 10.1128/Spectrum.01779-21.
 29. Nordmann P, Shields RK, Doi Y, Takemura M, Echols R, Matsunaga Y, Yamano Y. Mechanisms of reduced susceptibility to cefiderocol among isolates from the CREDIBLE-CR and APEKS-NP clinical trials. Microb Drug Resist. 2022; 28 (4): 398–407. doi: 10.1089/mdr.2021.0180.
 30. Shields RK, Iovleva A, Kline EG, Kawai A, McElheny CL, Doi Y. Clinical evolution of AmpC-mediated ceftazidime-avibactam and cefiderocol resistance in *Enterobacter cloacae* complex following exposure to cefepime. Clin Infect Dis. 2020; 71 (10): 2713–2716. doi: 10.1093/cid/ciaa355.
 31. Bianco G, Boattini M, Comini S, Iannaccone M, Bondi A, Cavallo R, Costa C. In vitro activity of cefiderocol against ceftazidime-avibactam-susceptible and -resistant KPC-producing Enterobacterales: cross-resistance and synergistic effects. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2022; 41 (1): 63–70. doi: 10.1007/s10096-021-04341-z.
 32. Poirel L, Sadek M, Kusaksizoglu A, Nordmann P. Co-resistance to ceftazidime-avibactam and cefiderocol in clinical isolates producing KPC variants. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2022; 41 (4): 677–680. doi: 10.1007/s10096-021-04397-x.
 33. Hobson CA, Coite A, Jacquier H, Choudhury A, Magnan M, Courroux C, et al. Cross-resistance to cefiderocol and ceftazidime-avibactam in KPC β -lactamase mutants and the inoculum effect. Clin Microbiol Infect. 2021; 27 (8): 1172.e7–1172.e10. doi: 10.1016/j.cmi.2021.04.016.
 34. Price TK, Davar K, Contreras D, Ward KW, Garner OB, Simner PJ, et al. Case report and genomic analysis of cefiderocol-resistant *Escherichia coli* clinical isolates. Am J Clin Pathol. 2022; 157 (2): 257–265. doi: 10.1093/ajcp/aqab115.
 35. Lan P, Lu Y, Chen Z, Wu X, Hua X, Jiang Y, et al. Emergence of high-level cefiderocol resistance in carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* from bloodstream infections in patients with hematologic malignancies in China. Microbiol Spectr. 2022; 10 (2): e0008422. doi: 10.1128/spectrum.00084-22.
 36. Jousset AB, Poignon C, Yilmaz S, Bleibtreu A, Emeraud C, Girlich D, et al. Rapid selection of a cefiderocol-resistant *Escherichia coli* producing NDM-5 associated with a single amino acid substitution in the CirA siderophore receptor. J Antimicrob Chemother. 2023; 78 (4): 1125–1127. doi: 10.1093/jac/dkad004.
 37. Sato T, Ito A, Ishioka Y, Matsumoto S, Rokushima M, Karmierczak KM, et al. *Escherichia coli* strains possessing a four-amino-acid YRIN insertion in BPB3 identified as part of the SIDERO-WT-2014 surveillance study. JAC Antimicrob Resist. 2020; 2 (3): dlaa081. doi: 10.1093/jacamr/dlaa081.
 38. Wang Q, Jin L, Sun S, Yin Y, Wang R, Chen F, et al. Occurrence of high levels of cefiderocol resistance in carbapenem-resistant *Escherichia coli* before its approval in China: a report from China CRE-Network. Microbiol Spectr. 2022; 10 (3). doi: 10.1128/spectrum.02670-21.
 39. Coppi M, Antonelli A, Niccolai C, Bartolini A, Bartolini L, Grazzini M, et al. Nosocomial outbreak by NDM-1-producing *Klebsiella pneumoniae* highly resistant to cefiderocol, Florence, Italy, August 2021 to June 2022. Euro Surveill. 2022; 27 (43): 2200795. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.43.2200795.
 40. Simner PJ, Beisken S, Bergman Y, Ante M, Posch AE, Tamma PD. Defining baseline mechanisms of cefiderocol resistance in the Enterobacterales. Microb Drug Resist. 2022; 28 (2): 161–170. doi: 10.1089/mdr.2021.0095.
 41. Durand-Réville TF, Guler S, Comita-Prevoir J, Chen B, Bifuco N, Huynh H, et al. ETX2514 is a broad-spectrum β -lactamase inhibitor for the treatment of drug-resistant Gram-negative bacteria including *Acinetobacter baumannii*. Nat Microbiol. 2017; 2: 17104. doi: 10.1038/nmicrobiol.2017.104.
 42. Shapiro AB. Kinetics of sulbactam hydrolysis by β -lactamases, and kinetics of β -lactamase inhibition by sulbactam. Antimicrob Agents Chemother. 2017; 61 (12): e01612–17. doi: 10.1128/AAC.01612-17.
 43. Shapiro AB, Moussa SH, McLeod SM, Durand-Réville T, Miller AA. Durlobactam, a new diazabicyclooctane β -lactamase inhibitor for the treatment of *Acinetobacter* infections in combination with sulbactam. Front Microbiol. 2021; 12: 709974. doi: 10.3389/fmicb.2021.709974.
 44. Bianco G, Gaibani P, Comini S, Boattini M, Banche G, Costa C, et al. Synergistic effect of clinically available β -lactamase inhibitors combined with cefiderocol against carbapenemase-producing Gram-negative organisms. Antibiotics (Basel). 2022; 11 (12): 1681. doi: 10.3390/antibiotics11121681.
 45. Palombo M, Bovo F, Amadesi S, Gaibani P. Synergistic activity of cefiderocol in combination with piperacillin-tazobactam, fosfomicin, ampicillin-sulbactam, imipenem-relebactam and ceftazidime-avibactam against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. Antibiotics (Basel). 2023; 12 (5): 858. doi: 10.3390/antibiotics12050858.
 46. Lewis RE, Palombo M, Diani E, Secci B, Gibellini D, Gaibani P. Synergistic activity of cefiderocol in combination with avibactam, sulbactam or tazobactam against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. Cells. 2024; 13 (16): 1315. doi: 10.3390/cells13161315.
 47. Tumbarello M, Viale P, Viscoli C, Trecarichi EM, Tumietto F, Marchese A, et al. Predictors of mortality in bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *K. pneumoniae*: importance of combination therapy. Clin Infect Dis. 2012; 55 (7): 943–950. doi: 10.1093/cid/cis588.
 48. Kazmierczak KM, Karlowsky JA, de Jonge BLM, Stone GG, Sahm DF. Epidemiology of carbapenem resistance determinants identified in meropenem-nonsusceptible Enterobacterales collected as part of a global surveillance program, 2012 to 2017. Antimicrob Agents Chemother. 2021; 65 (7): e0200020. doi: 10.1128/AAC.02000-20.
 49. Kazmierczak KM, de Jonge BLM, Stone GG, Sahm DF. Longitudinal analysis of ESBL and carbapenemase carriage among Enterobacterales and *Pseudomonas aeruginosa* isolates collected in Europe as part of the International Network for Optimal Resistance Monitoring (INFORM) global surveillance programme, 2013–2017. J Antimicrob Chemother. 2020; 75 (5): 1165–1173. doi: 10.1093/jac/dkz571.
 50. Nordmann P, Poirel L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in Gram-negative bacteria. Clin Infect Dis. 2019; 69 (Suppl 7): S521–S528. doi: 10.1093/cid/ciz824.
 51. Tamma PD, Goodman KE, Harris AD, Tekle T, Roberts A, Taiwo A, Simmer PJ. Comparing the outcomes of patients with carbapenemase-producing and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacteriaceae bacteremia. Clin Infect Dis. 2017; 64 (3): 257–264. doi: 10.1093/cid/ciw741.
 52. Hovan MR, Narayanan N, Cedarbaum V, Bhowmick T, Kirn TJ. Comparing mortality in patients with carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacterales and non-carbapenemase-producing carbapenem-resistant Enterobacterales bacteremia. Diagn Microbiol Infect Dis. 2021; 101 (4): 115505. doi: 10.1016/j.diagmicrobio.2021.115505.
 53. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of β -lactamases. Antimicrob Agents Chemother. 2010; 54 (3): 969–976. doi: 10.1128/AAC.01009-09.
 54. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile β -lactamases. Clin Microbiol Rev. 2007; 20(3): 440–458. doi: 10.1128/CMR.00001-07.
 55. Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. J Antimicrob Chemother. 2012; 67(7): 1597–1606. doi: 10.1093/jac/dks121.
 56. Jacoby GA. AmpC β -lactamases. Clin Microbiol Rev. 2009; 22 (1): 161–182. doi: 10.1128/CMR.00036-08.
 57. Bonnin RA, Jousset AB, Emeraud C, Oueslati S, Dortet L, Naas T. Genetic diversity, biochemical properties, and detection methods of minor carbapenemases in Enterobacterales. Front Med (Lausanne). 2021; 7: 616490. doi: 10.3389/fmed.2020.616490.
 58. Kazmierczak KM, Tsuji M, Wise MG, Haskel M, Yamano Y, Echols R, Sahm D, et al. In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-nonsusceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo- β -lactamase-producing isolates: SIDERO-WT-2014 study. Int J Antimicrob Agents. 2019; 53 (2): 177–184. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2018.10.007.
 59. Takemura M, Kazmierczak KM, Hackel M, Sahm DF, Echols R, Yamano Y. In vitro activity of cefiderocol against metallo- β -lactamase-producing Gram-negative bacteria collected in North America and Europe between 2014 and 2017: SIDERO-WT-2014-2016 studies [abstract]. Open Forum Infect Dis. 2020; 7 (Suppl 1). doi: 10.1093/ofid/ofaa439.1436.
 60. Longshaw C, Manissero D, Tsuji M, Echols R, Yamano Y. In vitro activity of the siderophore cephalosporin cefiderocol against molecularly characterized, carbapenem-nonsusceptible Gram-negative bacteria from Europe. JAC Antimicrob Resist. 2020; 2 (3): dlaa060. doi: 10.1093/jacamr/dlaa060.

61. Oueslati S, Bogaerts P, Dortet L, Bernabeu S, Lakhal HB, Longshaw C, et al. *In vitro* activity of cefiderocol and comparators against carbapenem-resistant Gram-negative pathogens from France and Belgium. *Antibiotics* (Basel). 2022; 11 (10): 1352. doi: 10.3390/antibiotics11101352.
62. Bonnin RA, Emeraud C, Jousset AB, Naas T, Dortet L. Comparison of disk diffusion, MIC test strip and broth microdilution methods for cefiderocol susceptibility testing on carbapenem-resistant Enterobacterales. *Clin Microbiol Infect*. 2022; 28 (8): 1156.e1–1156.e5. doi: 10.1016/j.cmi.2022.04.013.
63. Timsit JF, Paul M, Shields RK, Echols R, Baba T, Yamano Y, Portsmouth S. Cefiderocol for the treatment of infections due to metallo- β -lactamase-producing pathogens in the CREDIBLE-CR and APEKS-NP phase 3 randomized studies. *Clin Infect Dis*. 2022; 75 (6): 1081–1084. doi: 10.1093/cid/ciac078.
64. Sato T, Yamawaki K. Cefiderocol: discovery, chemistry, and *in vivo* profiles of a novel siderophore cephalosporin. *Clin Infect Dis*. 2019; 69 (Suppl 7): S538–S543. doi: 10.1093/cid/ciz826.
65. Ito A, Sato T, Ota M, Takemura M, Nishikawa T, Toba S, et al. *In vitro* antibacterial properties of cefiderocol, a novel siderophore cephalosporin, against Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018; 62 (1): e01454–17. doi: 10.1128/AAC.01454-17.
66. Yamano Y. *In vitro* activity of cefiderocol against a broad range of clinically important Gram-negative bacteria. *Clin Infect Dis*. 2019; 69 (Suppl 7): S544–S551. doi: 10.1093/cid/ciz827.
67. Shortridge D, Streit JM, Mendes RE, Castanheira M. *In vitro* activity of cefiderocol against U.S. and European Gram-negative clinical isolates collected in 2020 as part of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. *Microbiol Spectr*. 2022; 10 (2): e0271221. doi: 10.1128/spectrum.02712-21.
68. Karlowsky JA, Hackel MA, Takemura M, Yamano Y, Echols R, Sahm DF. *In vitro* susceptibility of Gram-negative pathogens to cefiderocol in five consecutive annual multinational SIDERO-WT surveillance studies, 2014 to 2019. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022; 66 (2): e0199021. doi: 10.1128/AAC.01990-21.
69. Mushtaq S, Sadouki Z, Vickers A, Livermore DM, Woodford N. *In vitro* activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against multi-drug-resistant Gram-negative bacteria. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64 (12): e01582–20. doi: 10.1128/AAC.01582-20.
70. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 16.0. Växjö: EUCAST; 2026.
71. European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Guidance document on broth microdilution testing of cefiderocol. Updated January 2024. Warnings concerning commercial antimicrobial susceptibility testing products: cefiderocol. Updated April 2025. Växjö: EUCAST; 2024-2025.
72. Gill CM, Santini D, Takemura M, Longshaw C, Yamano Y, Echols R, Nicolau D. *In vivo* efficacy and resistance prevention of cefiderocol in combination with ceftazidime-avibactam, ampicillin-sulbactam or meropenem using human-simulated regimens versus *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2023; 78 (4): 983–990. doi: 10.1093/jac/dkad032.
73. Matsumoto S, Kanazawa S, Sato T, Yamano Y. Activities of cefiderocol with simulated human plasma concentrations against carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in an *in vitro* chemostat model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2020; 64 (11): e01128–20. doi: 10.1128/AAC.01128-20.
74. Longshaw C, Roger E, Santerre Henriksen A, Baba T, Nguyen S, Yamano Y. Evidence for efficacy of cefiderocol against OXA-48-containing isolates from the APEKS-NP and CREDIBLE-CR trials. *Antimicrob Agents Chemother*. 2022; 66 (10): e0110022. doi: 10.1128/AAC.01100-22.
75. Choby JE, Ozturk T, Satola SW, Jacob JT, Weiss DS. Widespread cefiderocol heteroresistance in carbapenem-resistant Gram-negative pathogens. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21 (5): 597–598. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00194-8.
76. Kobic E, Abouelhassan Y, Singaravelu K, Nicolau DP. Pharmacokinetic analysis and *in vitro* synergy evaluation of cefiderocol, sulbactam, and tigecycline in an extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia patient receiving continuous venovenous hemodiafiltration. *Open Forum Infect Dis*. 2022; 9 (10): ofac484. doi: 10.1093/ofid/ofac484.
77. Halim J, Keane AP, Bouzo J, Aderibigbe T, Chicola JA, Nolan KT, et al. Synergistic cefiderocol-containing antibiotic combinations active against highly drug-resistant *Acinetobacter baumannii* patient isolates with diverse resistance mechanisms. *J Antimicrob Chemother*. 2025; 80 (10): 2814–2824. doi: 10.1093/jac/dkaf306.
78. Monogue ML, Tsuji M, Yamano Y, Echols R, Nicolau DP. Efficacy of humanized exposures of cefiderocol (S-649266) against a diverse population of Gram-negative bacteria in a murine thigh infection model. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61 (11): e01022–17. doi: 10.1128/AAC.01022-17.
79. Nakamura R, Ito-Horiyama T, Takemura M, Toba M, Matsumoto S, Ikehara T, et al. *In vivo* pharmacodynamic study of cefiderocol, a novel parenteral siderophore cephalosporin, in murine thigh and lung infection models. *Antimicrob Agents Chemother*. 2019; 63 (9): e02031–18. doi: 10.1128/AAC.02031-18.
80. Matsumoto S, Singley CM, Hoover J, Nakamura R, Echols R, Rittenhouse S, et al. Efficacy of cefiderocol against carbapenem-resistant Gram-negative bacilli in immunocompetent-rat respiratory tract infection models recreating human plasma pharmacokinetics. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61 (9): e00700–17. doi: 10.1128/AAC.00700-17.
81. Katsube T, Wajima T, Ishibashi T, Arjona Ferreira JC, Echols R. Pharmacokinetic/pharmacodynamic modeling and simulation of cefiderocol, a parenteral siderophore cephalosporin, for dose adjustment based on renal function. *Antimicrob Agents Chemother*. 2017; 61 (1): e01381–16. doi: 10.1128/AAC.01381-16.
82. Kawaguchi N, Katsube T, Echols R, Wajima T. Population pharmacokinetic and pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses of cefiderocol, a parenteral siderophore cephalosporin, in patients with pneumonia, bloodstream infection/sepsis, or complicated urinary tract infection. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021; 65 (3): e01437–20. doi: 10.1128/AAC.01437-20.
83. Wenzler E, Butler D, Tan X, Katsube T, Wajima T. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and dose optimization of cefiderocol during continuous renal replacement therapy. *Clin Pharmacokinet*. 2022; 61 (4): 539–552. doi: 10.1007/s40262-021-01086-y.
84. Kawaguchi N, Katsube T, Echols R, Wajima T, Nicolau DP. Intrapulmonary pharmacokinetic modeling and simulation of cefiderocol, a parenteral siderophore cephalosporin, in patients with pneumonia and healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2022; 62 (5): 670–680. doi: 10.1002/jcph.1986.
85. Portsmouth S, van Veenhuyzen D, Echols R, Machida M, Ferreira JCA, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2018; 18 (12): 1319–1328. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30554-1.
86. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye K, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21 (2): 213–225. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30731-3.
87. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2021; 21 (2): 226–240. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30796-9.
88. Paterson DL, Kinoshita M, Baba T, Echols R, Portsmouth S. Outcomes with cefiderocol treatment in patients with bacteraemia enrolled into prospective phase 2 and phase 3 randomised clinical studies. *Infect Dis Ther*. 2022; 11 (2): 853–870. doi: 10.1007/s40121-022-00598-9.
89. Lampejo T, Cherian BP, Tan MGM, Wareham DW. Cefiderocol in the treatment of systemic carbapenemase-producing multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection. *J Glob Antimicrob Resist*. 2020; 23: 338–339. doi: 10.1016/j.jgar.2020.10.008.
90. Bleibtreu A, Dortet L, Bonnin RA, et al.; Cefiderocol French Study Group. Susceptibility testing is key for the success of cefiderocol treatment: a retrospective cohort study. *Microorganisms*. 2021; 9(2):282. doi: 10.3390/microorganisms9020282.
91. Colombo F, Waheed A, Panese S, Scarparo C, Solinas M, Parisi SG, Geremia N. Treatment with cefiderocol in *K. pneumoniae* KPC nosocomial external ventricular drainage meningitis: a brief report. *Infez Med*. 2022; 30 (3): 454–458. doi: 10.53854/liim-3003-15.
92. Monari C, Spagnuolo F, Pisaturo M, Ascione S, Donnarumma G, Calò E, et al. Bloodstream infection due to a VIM-metallo- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* treated with cefiderocol in a preterm newborn. *Infect Dis Ther*. 2023; 12 (2): 727–734. doi: 10.1007/s40121-022-00735-4.

Поступила / Received 29.06.2026
Принята в печать / Accepted 09.07.2026

Информация об авторах

Аминева Диана Ильнуровна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0004-7377-1903

Галлямова Алсу Фанзилевна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0000-6826-1176

Ихсанов Рустам Рамилевич — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0000-9911-4806

Батулин Игорь Андреевич — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0007-0118-0364

Фасхутдинова Алсу Редиковна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0006-0856-6457

Ткачева Екатерина Александровна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0006-9751-0526

Дибирова Аида Адилевна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0004-4418-6510

Агабекова Хадизат Тельмановна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Махачкала, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0000-5855-7539

Хакимов Ильназ Альбертович — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0003-1202-9492

Баширов Азат Ракитович — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0003-9646-5346

Аюпова Айсылу Алмазовна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0004-9606-7927

About the authors

Diana I. Amineva — Resident, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0004-7377-1903

Alsu F. Gallyamova — Resident, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0000-6826-1176

Rustam R. Ikhsanov — Resident, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0000-9911-4806

Igor A. Batulin — resident, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0007-0118-0364

Alsu R. Faskhutdinova — resident, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0006-0856-6457

Ekaterina A. Tkacheva — resident, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0006-9751-0526

Aida A. Dibirova — resident, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0004-4418-6510

Khadizhat T. Agabekova — resident, Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0000-5855-7539

Ilnaz A. Khakimov — resident, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0003-1202-9492

Azat R. Bashirov — resident, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0003-9646-5346

Aisylu A. Ayupova — resident, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0004-9606-7927

нения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0004-9606-7927

Садькова Энже Жамиловна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0006-0310-7622

Арсланова Наргиза Ильгизовна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0008-1849-093X

Ашибоква Милена Муратовна — ординатор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0006-8402-1731

Ведзизева Танзила Микаиловна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ингушский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Магас, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0005-3200-0237

Идигова Амина Ахмедовна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ингушский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Магас, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0000-0148-114X

Цурова Хава Магомедовна — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ингушский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Магас, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0009-2934-9373

Сакалов Тимур Адамович — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ингушский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Магас, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0005-0072-5524

Жура Кирилл Усамович — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0008-7588-605X

Ильющенко Руслан Анатольевич — ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Волгоград, Российская Федерация. ORCID ID: 0009-0001-6801-9256

Enzhe Zh. Sadykova — resident, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0006-0310-7622

Nargiza I. Arslanova — resident, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0008-1849-093X

Milena M. Ashibokova — resident, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0006-8402-1731

Tanzila M. Vedzizheva — resident, Ingush State University, Magas, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0005-3200-0237

Amina A. Idigova — resident, Ingush State University, Magas, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0000-0148-114X

Khava M. Tsurova — resident, Ingush State University, Magas, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0009-2934-9373

Timur A. Sakalov — resident, Ingush State University, Magas, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0005-0072-5524

Kirill U. Zhura — resident, Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation. ORCID ID: 0009-0008-7588-605X

Ruslan A. Ilyushchenko — resident, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation. ID: 0009-0001-6801-9256