

# Комбінована терапія карбапенем-резистентних грамнегативних інфекцій в Україні

О.В. Мошинець<sup>1</sup>, В.В. Строкоус<sup>2</sup>, М.І. Валігурський<sup>3-5</sup>, М.М. Чернієнко<sup>6</sup>, О.В. Котов<sup>7, 8</sup>, О.А. Голубовська<sup>9</sup>, А.О. Оберняк<sup>10</sup>, Ф.С. Нікітенко<sup>10, 11</sup>, О.С. Юнгін<sup>1, 12</sup>, В.В. Поточилова<sup>1, 10</sup>, К.Л. Руднева<sup>1, 10</sup>, М.В. Хайтович<sup>9</sup>

1. Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, м. Київ, Україна
2. КНП «Київська міська клінічна лікарня № 6», м. Київ, Україна
3. Волинська обласна клінічна лікарня, м. Луцьк, Україна
4. Волинський національний університет ім. Лесі Українки, м. Луцьк, Україна
5. Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна
6. КНП «Київська міська клінічна лікарня № 12», м. Київ, Україна
7. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна
8. КП «Криворізька міська клінічна лікарня № 2», м. Кривий Ріг, Україна
9. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ, Україна
10. Клінічна лікарня «Феофанія», м. Київ, Україна
11. Реабілітаційний центр «РЕАРТ», м. Київ, Україна
12. Київський національний університет технологій та дизайну, м. Київ, Україна

**Конфлікт інтересів:** відсутній

**РЕЗЮМЕ.** Резистентність до протимікробних лікарських засобів є серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я та значним викликом у разі бойових поранень під час воєнних конфліктів, як-от російсько-українська війна. У роботі описується клінічний випадок 32-річного військового, який дістав бойові поранення, внаслідок чого виникли обширні ранові інфекції, спричинені мультирезистентними та панрезистентними бактеріями, і був успішно пролікований комбінованою антибактеріальною терапією, що включала азитроміцин і меропенем. Виділення в пацієнта панрезистентного штаму *Pseudomonas aeruginosa* підкреслювало серйозність проблеми й обмеженість доступних варіантів лікування. Крім того, висока вартість резервних і недоступність нових антибіотиків іще більше ускладнювали лікування цих інфекцій. Клінічний випадок демонструє ефективність застосування в пацієнта комбінованої терапії азитроміцином (500 мг 3 рази на добу) та меропенемом (2 г 3 рази на добу). Лікування протягом 37 днів (з них 27 днів азитроміцином і 20 днів меропенемом) забезпечило покращення стану пацієнта та позбавлення від резистентних патогенів. Результати дослідження підкреслюють важливість у разі бойової травми ефективного управління протимікробними препаратами, вдосконалення заходів інфекційного контролю, впровадження альтернативних терапевтичних стратегій лікування для подолання антибіотикорезистентності.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** MDR, PDR, XDR, грамнегативні інфекції, доступна терапія, полірезистентність, госпітальна інфекція, бойові рани, російсько-українська війна.

## Combination therapy for carbapenem-resistant gram-negative infections in Ukraine

O.V. Moshynets<sup>1</sup>, V.V. Strokous<sup>2</sup>, M.I. Valihurskyi<sup>3-5</sup>, M.M. Cherniienko<sup>6</sup>, O.V. Kotov<sup>7, 8</sup>, O.A. Golubovska<sup>9</sup>, A.O. Oberniak<sup>10</sup>, F.S. Nikitenko<sup>10, 11</sup>, O.S. Iungin<sup>1, 12</sup>, V.V. Potochilova<sup>1, 10</sup>, K.L. Rudnieva<sup>1, 10</sup>, M.V. Khaitovych<sup>9</sup>

1. Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine, Kyiv, Ukraine
2. Kyiv City Clinical Hospital No. 6, Kyiv, Ukraine
3. Volyn Regional Clinical Hospital, Lutsk, Ukraine
4. Lesya Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine
5. I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine
6. Kyiv City Clinical Hospital No. 12, Kyiv, Ukraine
7. Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine
8. Kryvyi Rih Medical Clinical Hospital No. 2, Kryvyi Rih, Ukraine
9. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine
10. Feofaniya Clinical Hospital, Kyiv, Ukraine
11. REART Rehabilitation Center, Kyiv, Ukraine
12. Kyiv National University of Technology and Design, Kyiv, Ukraine

**Conflict of interest:** none

**ABSTRACT.** Antimicrobial resistance represents a serious global public health problem and poses a major challenge in the management of combat-related injuries during armed conflicts, such as the war of Russia against Ukraine. This paper describes a clinical case of a 32-year-old military patient who sustained combat-related injuries complicated by extensive wound infections caused by multidrug-resistant and pandrug-resistant bacteria and was successfully treated with combination antibacterial therapy including azithromycin and meropenem. The isolation of a pandrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* strain highlighted the severity of the clinical condition and the limited availability of effective therapeutic options. In addition, the high cost of reserve antibiotics and the unavailability of novel antimicrobial agents further complicated the treatment of these infections. This clinical case demonstrates the effectiveness of combination therapy with azithromycin (500 mg three times daily) and meropenem (2 g three times daily). Treatment administered over 37 days (27 days of azithromycin and 20 days of meropenem) resulted in clinical improvement and eradication of resistant pathogens. The findings underscore the importance of effective antimicrobial stewardship, strengthened infection prevention and control measures, and the implementation of alternative therapeutic strategies to overcome antimicrobial resistance in the context of combat-related trauma.

**KEY WORDS:** MDR, PDR, XDR, gram-negative infections, low-cost therapy, pandrug resistance, hospital infection, war wounds, Russia-Ukraine war.

### Вступ

Резистентність до протимікробних лікарських засобів є однією з найсерйозніших глобальних загроз громадському здоров'ю. У лікарнях України виявлено критично високий рівень резистентності грамнегативних бактерій, зокрема *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* й *Acinetobacter spp.*, до антибіотиків широкого спектра та карбапенемів. При цьому навіть до таких комбінованих препаратів, як цефтазидим/авібактам, чутливі лише 51 % штамів *K. pneumoniae* та 47 % – *P. aeruginosa* [1]. Відомо, що особливо часто виділяються грамнегативні мультирезистентні патогени в пацієнтів, госпіталізованих з бойовими ранами [2]. Ситуація суттєво ускладнюється тим, що в умовах війни відбувається масштабне руйнування медичної інфраструктури; відзначається дефіцит критично важливих ресурсів, як-от перев'язувальні матеріали й антибіотики; через безпекові ризики затримується надання допомоги [3, 4]. Тому війна в Україні додатково зумовила істотне поширення антибіотикорезистентності, і цим можна пояснити появу суперрезистентних бактерій (супербактерій), включно з панрезистентними (pandrug-resistant – PDR) штамми, що є стійкими до всіх доступних антибіотиків, створюючи загрозу для життя поранених і глобальні проблеми в галузі інфекційного контролю та громадського здоров'я [5, 6].

5 вересня 2025 року Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) оновила класифікацію антибіотиків AWaRe (Access, Watch, Reserve); до неї було включено 13 резервних антибіотиків для лікування грамнегативних мультирезистентних патогенів, зокрема азтреонам, азтреонам/авібактам, іміпенем/циластатин/релебактам, колістин (внутрішньовенно – в/в), меропенем/ваборбактам, плазоміцин, поліміксин В, цефідерокол, цефтазидим/авібактам, цефтобіпролу медокаріл, цефтолозан/тазобактам, фаропенем, фосфоміцин (в/в), причому 8 з них, зокрема колістин (в/в), меропенем/ваборбактам, плазоміцин, поліміксин В, цефідерокол, цефтазидим/авібактам, цефтолозан/тазобактам і фосфоміцин (в/в), було віднесено до переліку основних лікарських засобів [7].

Далеко не всі антибіотики із цього переліку представлені в Україні. На кінець 2025 року в наявності є тільки 4 із 14: азтреонам, колістин (в/в), поліміксин В та цефтазидим/авібактам. Висока вартість застосування резервних антибіотиків

і неспроможність національної медичної системи оплатити лікування [5, 8], а отже, обмежена доступність цих антибіотиків перешкоджають їхньому широкому терапевтичному застосуванню в Україні. Тому велике значення при лікуванні пацієнтів з PDR-інфекцією має використання комбінацій антибактеріальних лікарських засобів.

Представляємо клінічний випадок лікування 32-річного військовослужбовця, котрий дістав серйозні поранення при виконанні бойового завдання навесні 2023 року. Опис цього типового клінічного випадку демонструє виклики, з якими стикається система охорони здоров'я країни загалом, і проблеми лікування військовослужбовця в типовому цивільному госпіталі (Role 4 за класифікацією НАТО) після його стабілізації в умовах першої медичної допомоги (Role 1 за класифікацією НАТО), в стабілізаційному пункті (Role 2 за класифікацією НАТО) та подальшої першої хірургічної допомоги в цивільному або військовому госпіталі (Role 3 за класифікацією НАТО) [9]. Унаслідок перебування в місцях медичної допомоги та госпіталях під час евакуації пацієнт був контамінований госпітальною інфекцією, лікування котрої в основному лікувальному закладі спричинило очікувані труднощі через високу або повну резистентність до антибіотиків у виділених інфекційних ізолятах, у тому числі до антибіотиків резерву. Ми пропонуємо альтернативну терапевтичну схему для лікування інфекцій, спричинених високорезистентними або повністю резистентними грамнегативними штамми. Описаний нижче випадок є адаптацією з раніше опублікованої статті [10], прикладом лікування високорезистентної множинної інфекції комбінацією антибіотиків. Отриманий ефект був прогнозованим наслідком індукованої азитроміцином чутливості до карбапенемів у попередньо карбапенем-резистентних грамнегативних штамів. Відповідно до рекомендацій CARE цей опис клінічного випадку має на меті надати ретельний аналіз, забезпечуючи прозорість і дотримання встановлених рекомендацій щодо звітності [11].

### Інформація про пацієнта

32-річний військовослужбовець 20 квітня 2023 року зазнав прониклого вогнепального осколкового сліпого поранення живота під час бойових дій на Донбасі. Первинну медичну допомогу йому надала передова хірургічна група

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

підкріплення в Дружківці; після стабілізації стану того самого дня пацієнта було переведено до Дніпровської обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова (ДОКЛ). Під час госпіталізації стан пацієнта був украй тяжким. Він перебував під медикаментозною седацією, дихальна підтримка здійснювалася через ендотрахеальну трубку, підключену до транспортного апарату штучної вентиляції легень через респіратор Maquet у режимі синхронізованої переривчастої примусової вентиляції легень. Тони серця були приглушені, але загалом гемодинаміка була стабільною з нормальним артеріальним тиском. Живіт був напружений, перистальтика відсутня. На лівій руці була гіпсова пов'язка. Абдомінальні пов'язки були насичені кров'ю. Сечовиділення здійснювалося через сечовий катетер Фолея, а центральні венозні катетери були встановлені в праву та ліву підключичні вени.

### Клінічні висновки

Пацієнт мав вогнепальне осколкове сліпе проникне поранення живота з пошкодженням тонкої та товстої кишок, гемоперитонеум, про що свідчила наявність крові в черевній порожнині, защемлення тонкої кишки, а також значний дефект м'яких тканин передньої черевної стінки. Супутніми були вогнепальний перелом III пальця на рівні середньої фаланги, відкритий перелом II та V пальців на рівні дистальної фаланги лівої кисті зі стороннім тілом.

### Хронологія

20 квітня 2023 року пацієнта госпіталізували до ДОКЛ. Було виконано лапаротомію й ушивання пошкодженої тонкої кишки, обструктивну резекцію товстої кишки, а під час операції з контролю пошкодження – тампонаду черевної порожнини. Додатково здійснили первинну хірургічну обробку ран лівої кисті, включно з видаленням стороннього тіла та накладанням гіпсової пов'язки.

Наступного дня, 21 квітня, було проведено релапаротомію разом з ревізією черевної порожнини. Виконано резекцію тонкої та низхідної ободової кишок, а також накладено ентеро-ентероанастомоз «бік у бік». Здійснено ілеостомію й тампонаду черевної порожнини.

24 квітня провели ще одну релапаротомію для огляду черевної порожнини. Було виконано низхідно-сигмоподібний анастомоз і резекцію великої кришки. Тампони видалили та провели некректомію рани передньої черевної стінки. Для сприяння загоєнню рани було встановлено систему вакуумного закриття (vacuum-assisted closure – VAC).

26 квітня виконали нижню трахеостомію, а 27 квітня – видалили систему VAC. Було проведено релапаротомію для ревізії черевної порожнини, ушивання дефекту тонкої кишки та повторне встановлення системи VAC.

Пацієнт перебував у ДОКЛ 8 днів, перш ніж його перевели до Київської міської клінічної лікарні (КМКЛ) № 6. Протягом цих 8 днів мікробіологічні дослідження не проводилися, але пацієнт отримував антибіотикотерапію: цефтазидим (20-23 квітня), меропенем (23-28 квітня), лінезолід (20-28 квітня), метронідазол (20-28 квітня) та кліндаміцин (25-28 квітня).

### Діагностична оцінка

У КМКЛ № 6 пацієнту було проведено діагностичне обстеження (рис. 1), яке включало комп'ютерну томографію (КТ) грудної та черевної порожнин, загальний аналіз

крові, вимірювання рівня прокальцитоніну (ПКТ). КТ виявила множинні фрагменти в черевній порожнині.

Мікробіологічні аналізи мокротиння, ран, зразків сечі й катетерів крові регулярно проводилися для моніторингу мікробних інфекцій та їхньої чутливості до антибіотиків (диско-дифузійним методом) відповідно до рекомендацій Європейського комітету з тестування на чутливість до протимікробних препаратів (EUCAST) (версія 13.0, 2023, для всіх антибіотиків, окрім тайгецикліну, для котрого використовувалася версія 8.0, 2018).

У зразках з рани, отриманих від пацієнта, було виявлено штами *Escherichia coli* та *K. pneumoniae* з множинною резистентністю (multidrug-resistant – MDR). Окрім того, з рани було виділено штами *E. coli*, *K. pneumoniae* й *Acinetobacter baumannii* з розширеною резистентністю (extensively drug-resistant – XDR). Прикметно, що було ідентифіковано штама *P. aeruginosa* з PDR – це вказує на стійкість до всіх наявних протимікробних засобів.

Аналогічно зразки мокротиння (внаслідок вентиляційної пневмонії), зібрані в пацієнта, показали наявність MDR-штамів *E. coli* й *A. baumannii*. Крім того, з мокротиння було виділено PDR-штама *P. aeruginosa*, а також XDR-штами *K. pneumoniae* й *A. baumannii*.

### Терапевтичне втручання

Під час лікування в КМКЛ № 6 призначалися такі препарати (рис. 1): колістиметат натрію (колістин) у дозі 2 МО що 8 годин в/в з 1-го по 16-й день; тайгециклін 50 мг в/в що 12 годин з 1-го по 19-й день і з 32-го по 37-й день. У план лікування було включено макролідний антибіотик азитроміцин у дозі 500 мг що 8 годин в/в з 10-го по 37-й день. Меропенем, антибіотик із групи карбапенемів, у дозі 2000 мг що 8 годин в/в пацієнт отримував із 17-го по 37-й день лікування.

### Результати

Введення азитроміцину до схеми лікування на 10-й день забезпечило помітне покращення стану пацієнта. Рівень ПКТ, який служить маркером бактеріальної інфекції, на 10-й день становив 1,69 нг/мл, протягом наступних 7 днів він знизився до 0,8 нг/мл, при цьому пацієнт продовжував приймати колістин і тайгециклін. До 23-го дня рівень ПКТ знизився до 0,307 нг/мл, а до 36-го дня – до 0,18 нг/мл.

Поява в складі мультиінфекції пацієнта ізоляту *P. aeruginosa* з PDR-фенотипом корелювала зі збільшенням кількості лейкоцитів і ростом нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (НЛС), що вказує на значну імуногенність ізоляту *P. aeruginosa*, виявленого того дня в зразках як мокротиння, так і з ран (рис. 2).

Максимальне підвищення НЛС відзначалося через 3 дні від початку приймання азитроміцину, що можна інтерпретувати як максимум продуктивного запалення, котре відбувалося на тлі росту лейкоцитів і, зокрема, гранулоцитів. Однак стан запалення був динамічним зі швидким зниженням усіх трьох маркерів на тлі нормалізації рівня ПКТ на 12-й день від початку застосування азитроміцину та на 6-й день включення до схеми терапії меропенему. Значне динамічне зниження лейкоцитів, гранулоцитів і ПКТ почалося на 7-й день від початку приймання азитроміцину, коли колістин і тайгециклін було замінено на меропенем, попри те що всі виявлені ізоляти були стійкими до цього антибіотика й він

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

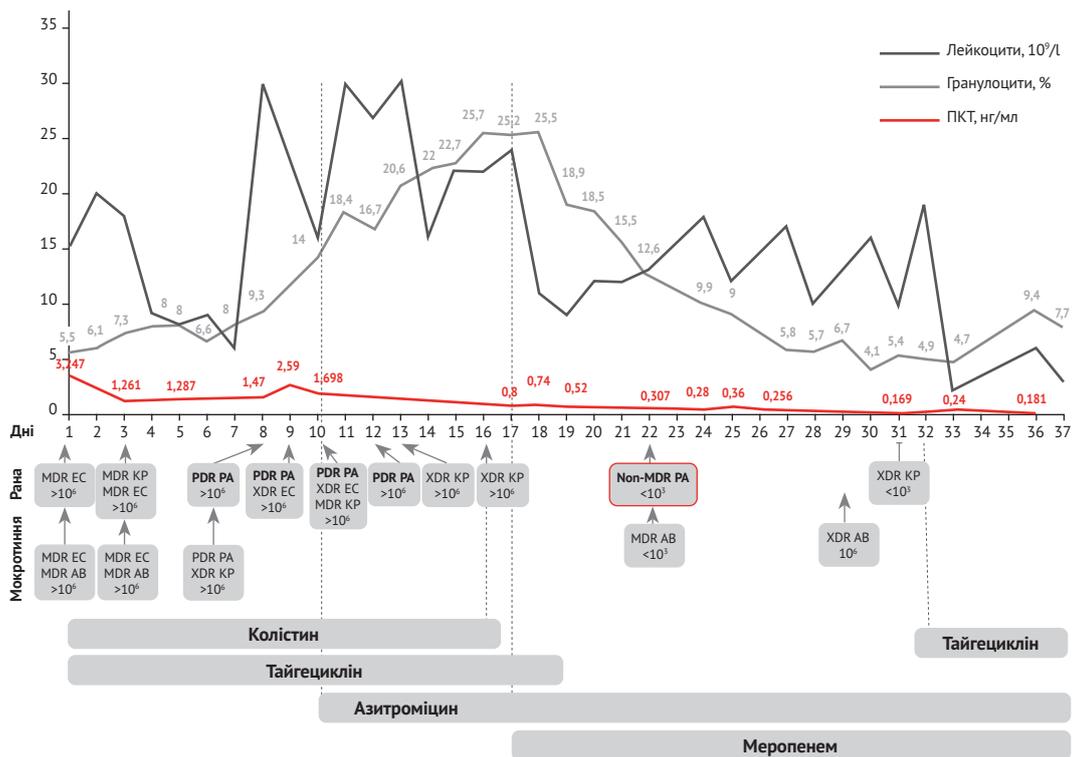


Рис. 1. Динаміка рівнів лейкоцитів, гранулоцитів і ПКТ під час лікування, проведеного в КМКЛ № 6 (адаптовано з [10]).  
Примітки: EC – *E. coli*; AB – *A. baumannii*; KP – *K. pneumoniae*; PA – *P. aeruginosa*

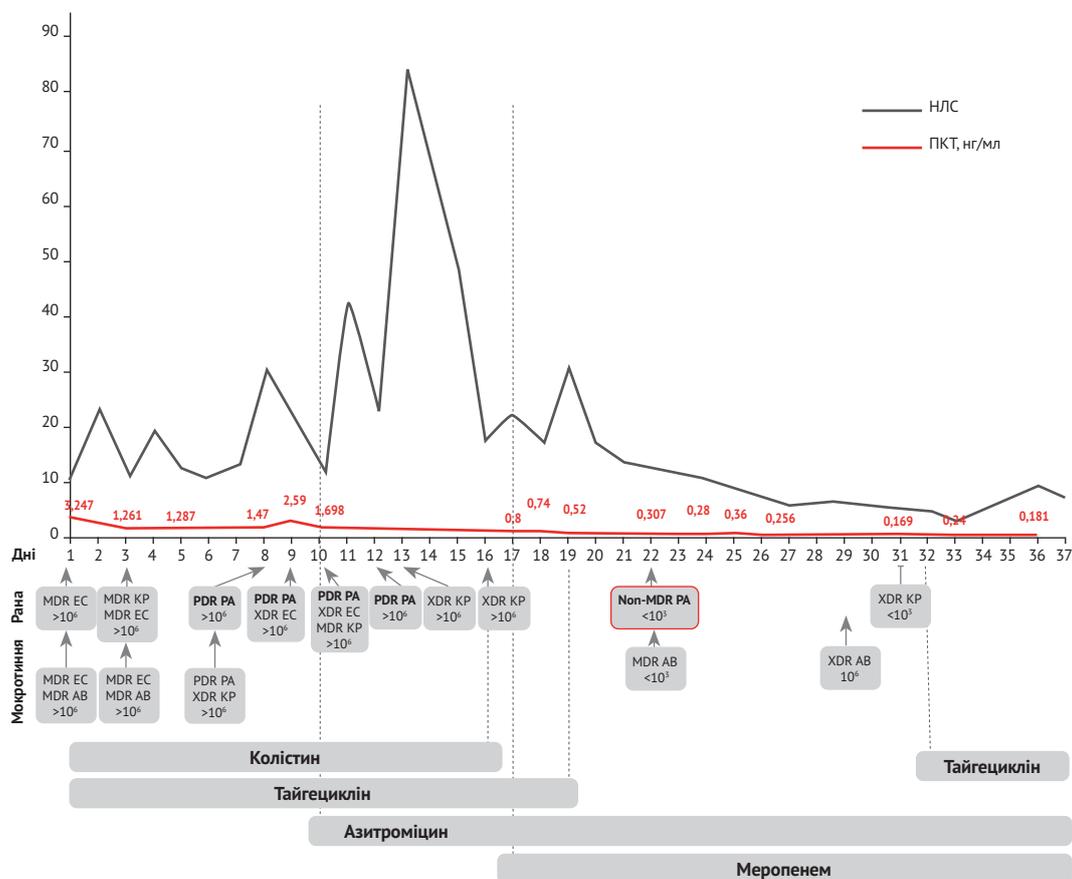


Рис. 2. Динаміка НЛС і рівня ПКТ під час лікування, проведеного в КМКЛ № 6 (адаптовано з [10]).  
Примітки: EC – *E. coli*; AB – *A. baumannii*; KP – *K. pneumoniae*; PA – *P. aeruginosa*

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

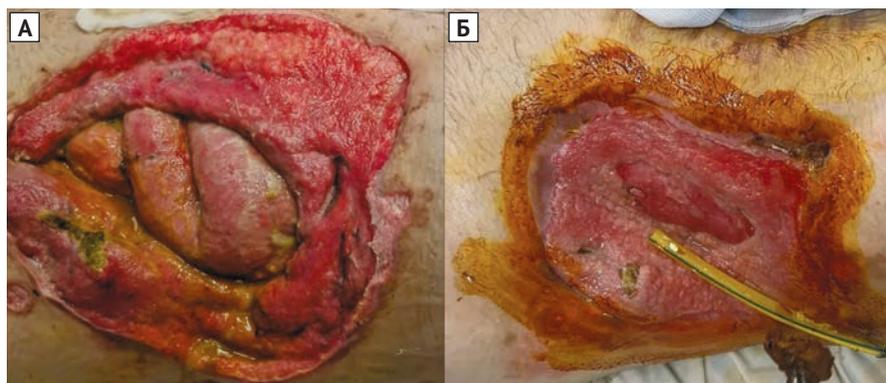


Рис. 3. Абдомінальна рана на 9-й день (А) та на 36-й день після ураження (Б) [10]

уже застосовувався як емпірична терапія на попередньому етапі лікування без клінічної ефективності.

Цікаво, що PDR-ізолят *P. aeruginosa*, діагностований з 8-го по 12-й день лікування, замістився ізолятом *P. aeruginosa* із чутливістю до п'яти антибіотиків, які були неефективними проти попереднього ізоляту (табл.). Меропенем, який пацієнт почав приймати на 17-й день терапії (на 7-й день від початку застосування азитроміцину), значно покращив динаміку рівня ПКТ, лейкоцитів, паличкоядерних клітин і сприяв їхній нормалізації до 36-го дня. Надалі лікування забезпечило повну ерадикацію штамів *P. aeruginosa* з фенотипами PDR/non-MDR до 31-го дня. Цей результат демонструє ефективність запроваджених терапевтичних утручань щодо ліквідації інфекції, спричиненої PDR *P. aeruginosa*.

Крім того, спостерігався багатонадійний прогрес у загоєнні рани стоми. Рана гранулювалася та загоювалася на тлі ефективної терапії (рис. 3).

Системну протимікробну терапію було припинено на 37-й день загального та 20-й день комбінованого лікування азитроміцином і меропенемом, коли стан пацієнта стабілізувався. Припинення антибіотикотерапії не спричинило рецидиву інфекції, підвищення маркерів сепсису або рівня ПКТ  $>0,25$  нг/мл протягом наступних 2 тижнів, після чого пацієнта переведено з відділення інтенсивної терапії.

### Обговорення

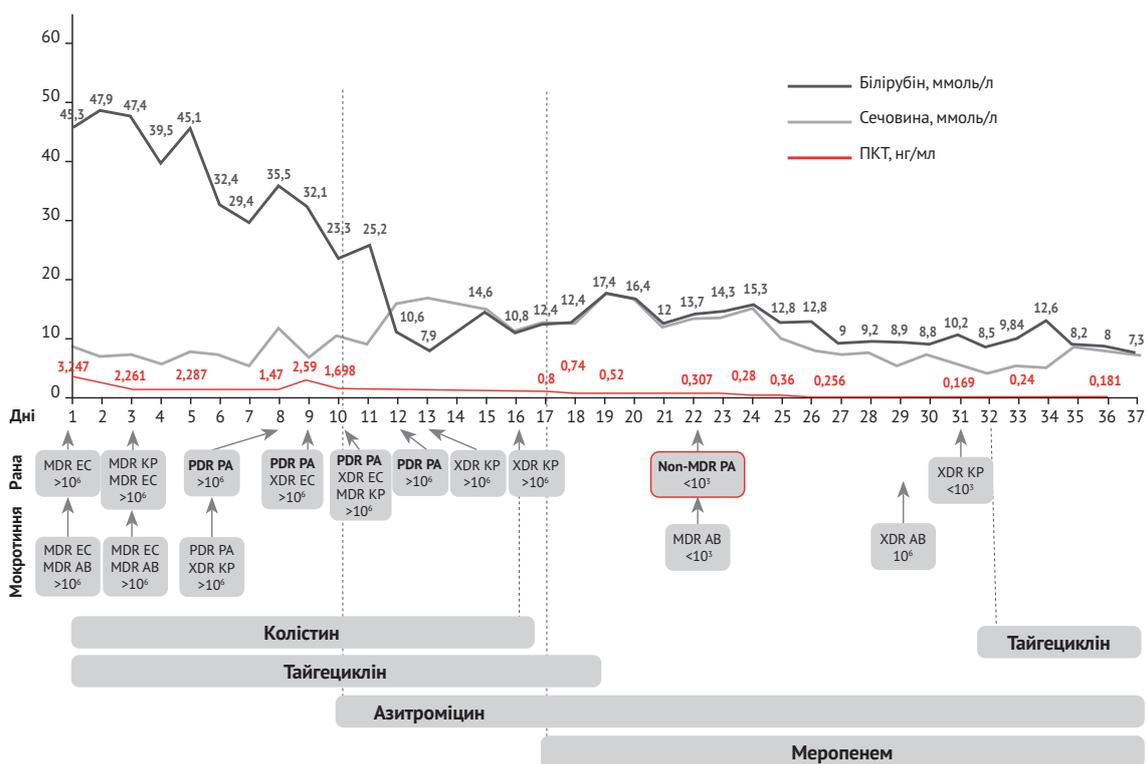
Проблема лікування інфекцій з резистентністю до всіх наявних антибіотиків є ключовою для сучасної системи охорони здоров'я України. За даними Центру громадського здоров'я, в стаціонарах поширеність інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги, становить 5,7 % [12], а їхня висока резистентність до наявних в Україні антибіотиків робить проблему інфекційного контролю та їхньої терапії надзвичайно актуальною. Згідно зі Стандартом медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» [13] лікувати карбапенем-резистентні інфекції з підозрою або підтвердженням продукції метало- $\beta$ -лактамаз рекомендується із застосуванням комбінації цефтазидим/авібактам + азтреонам, хоча ефективність цієї комбінації в Україні не вивчена, а поширеність метало- $\beta$ -лактамаз не відома. За даними наших попередніх досліджень

карбапенем-резистентних грамнегативних штамів, відібраних у трьох регіонах, поширеність метало- $\beta$ -лактамаз становить 33-50 % [14].

Порівняльний аналіз ефективності комбінації цефтазидим/авібактам за умови чутливості до нього з ефективністю комбінації цефтазидим/авібактам + азтреонам за умови резистентності до цефтазидиму/авібактаму показує істотне зниження терапевтичної ефективності [15]. Зокрема, в метааналізі Aslan і співавторів (2023) надано результати 20 клінічних досліджень, у яких загальна ефективність терапії цефтазидимом/авібактамом (за умови чутливості до нього) становила від 61,5 до 86,6 %, тоді як ефективність цефтазидиму/авібактаму з азтреонамом (за умови резистентності до цефтазидиму/авібактаму) становила від 44,8 до 100,0 %, що можна інтерпретувати як високу гетерогенність пацієнтів. Ба більше, за результатами всіх 20 досліджень, які було проведено переважно в США, Іспанії, Італії, а також у Греції, Китаї, Саудівській Аравії, лише для Саудівської Аравії серед механізмів карбапенем-орезистентності було зазначено метало- $\beta$ -лактамазу NDM окремо чи в поєднанні з OXA-48. Усі інші клінічні дослідження стосувалися карбапенем-резистентних грамнегативних штамів з карбапенемазами КРС або OXA-48. Це вказує на принципову епідеміологічну різницю резистентності до карбапенему в умовному Західному світі, де метало- $\beta$ -лактамази не були широко представлені в популяції госпітальних штамів і стали поширюватися тільки з початком повномасштабної війни в Україні. Зокрема, саме з пацієнтами з України було пов'язано перший випадок NDM в Іспанії та локальні спалахи в Нідерландах, Іспанії, Німеччині [5, 16, 17], а також істотне поширення NDM і генів гіпервірулентності в Польщі [18]. Встановлено, що 2022 року в Україні вже відзначалася значна поширеність метало- $\beta$ -лактамаз серед карбапенем-резистентних штамів, особливо NDM і VIM, поширеність яких серед *K. pneumoniae* сягала 61,5 і 1,5 % (тобто разом 63 %) [18].

Очевидно, що за такої поширеності метало- $\beta$ -лактамаз ефективність комбінації цефтазидим/авібактам з азтреонамом малоімовірно відповідатиме такій, яку спостерігали в клінічних дослідженнях, наведених у метааналізі [15]. Подальша міграція метало- $\beta$ -лактамаз зі Сходу на Захід та її беззаперечне пришвидшення через повномасштабну війну Росії проти України змушують досліджувати ефективність цефтазидиму/авібактаму з азтреонамом або азтреонаму/авібактаму при карбапенем-резистентних інфекціях.

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК



**Рис. 4.** Динаміка деяких біохімічних маркерів на тлі антибактеріальної терапії, проведеної в КМКЛ № 6 (адаптовано з [10]).  
Примітки: EC – *E. coli*; AB – *A. baumannii*; KP – *K. pneumoniae*; PA – *P. aeruginosa*

У нещодавніх роботах з акцентом саме на субпопуляцію карбапенем-резистентних NDM-продукувальних грамнегативних інфекцій було зафіксовано значно нижчу клінічну ефективність цефтазидиму/авібактаму з азтреонамом. Зокрема, в клінічному дослідженні за участю субпопуляції індійських пацієнтів показано, що карбапенем-резистентні штами містили NDM у 91,7 % випадків, причому в 66,7 % – зі співпродукцією OXA-48 [5, 19]. Цікаво, що *in vitro* синергія цефтазидиму/авібактаму з азтреонамом спостерігалася в 62,5 % ізолятів, тоді як клінічне покращення з використанням цієї комбінації – тільки в 43,8 % випадків, причому серед них клінічне покращення відзначалося в 31, % з-поміж інфекційних штамів з підтвердженою синергією й у 12,5 % – коли синергія *in vitro* не спостерігалася. Тільки у 18,8 % випадків удалося досягти перемоги над інфекцією.

Така низька ефективність комбінації цефтазидим/авібактам з азтреонамом у популяціях з високою поширеністю метало-β-лактамази NDM разом з високою вартістю такої терапії, яка не сплачується лікувальними пакетами Національної служби здоров'я України, ставить питання про доцільність перегляду стандартів протимікробної терапії й актуалізує питання альтернативних терапевтичних рішень з відомою/доведеною ефективністю в популяції саме українських пацієнтів.

Наш випадок альтернативного лікування пацієнта з множинною карбапенем-резистентною інфекцією демонструє високу ефективність в українських клінічних та епідеміологічних реаліях. Цей підхід індукованої азитроміцином чутливості до меропенему було винайдено в Україні, і це перший описаний клінічний випадок застосування такої терапії

в лікуванні пацієнта з множинною резистентною інфекцією різної локалізації.

Під час перебування в ДОКЛ пацієнт інфікувався множинною госпітальною полірезистентною інфекцією, яка пізніше була діагностована при госпіталізації в КМКЛ № 6 та являла собою різноманітну асоціацію грамнегативних інфекційних ізолятів з MDR/XDR- і навіть PDR-фенотипами. Усі ізоляти, отримані від пацієнта протягом перших 7 днів, були умовно чутливими до тайгецикліну та, ймовірно, чутливими до колістину попри відсутність можливості дослідження фенотипу щодо колістину, оскільки резистентність до нього все ще рідко трапляється в українських госпітальних ізолятах, як було показано раніше [20, 21] або іншими авторами [22].

Проте, незважаючи на терапію відчаю із застосуванням колістину з тайгецикліном, до яких гіпотетично могла зберегатися певна чутливість, стан пацієнта погіршився. Зокрема, розвинулися гіпотермія, гемодинамічна нестабільність, яка потребувала гемотрансфузії на 2-й і 9-й дні терапії, рівень білірубину підвищився на тлі погіршення септичного стану, а ПКТ коливався від 3,247 до 1,698 нг/мл (рис. 4). Усе це свідчило про те, що фенотипова резистентність як до колістину, так і до тайгецикліну розвинулася під час інфекційного процесу, незважаючи на підтверджену генетичну чутливість до одного антибіотика та можливу чутливість до іншого. Неефективність лікування протягом перших 3 діб попри коректно підбрану раціональну терапію може бути пов'язана з розвитком фенотипової резистентності, яку неможливо спостерігати в умовах *in vitro*.

До комплексу антибактеріальної терапії (колістин + тайгециклін) було додано азитроміцин у дозі 1500 мг на добу, зважаючи на очікувані протибіоплівкові ефекти, які ми

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

**Таблиця.** Походження та чутливість ізолятів до антибіотиків

| День перебування в лікарні                    | 1, 3             | 1, 3             | 3                | 8                | 8                | 9, 10, 12, 16    | 9, 10            | 10               | 13               | 22               | 22               | 24               | 29               | 31               |
|---|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Походження зразка <sup>1</sup>                | P, M             | M                | P                | P                | P, M             | P                | P                | P                | P                | M                | P                | K                | M                | P                |
| Ізолят <sup>2</sup>                           | EC               | AB               | KP               | KP               | PA               | PA               | EC               | KP               | KP               | AB               | PA               | KP               | AB               | KP               |
| Рівень забруднення, КУО                       | >10 <sup>6</sup> | <10 <sup>3</sup> | <10 <sup>3</sup> | <10 <sup>3</sup> | >10 <sup>6</sup> | <10 <sup>3</sup> |
| Характеристики фенотипу <sup>3</sup>          | MDR              | MDR              | XDR              | MDR              | PDR              | PDR              | XDR              | MDR              | MDR              | MDR              | Non-MDR          | MDR              | XDR              | MDR              |
| <b>Чутливість до антибіотиків<sup>4</sup></b> |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| Азлоцилін                                     | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                |
| Цефепім                                       | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | P                | C                | C                |
| Цефоперазон/сульбактам                        | C                | Ч                | П                | C                | C                | C                | П                | C                | C                | Ч                | Ч                | C                | Н/Д              | Н/Д              |
| Цефотаксим                                    | C                | C                | Н/Д              | C                | Н/Д              | Н/Д              | C                | C                | C                | Н/Д              | П                | C                | C                | C                |
| Цефтазидим                                    | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | Н/Д              | C                | C                | C                |
| Цефтазидим/авібактам                          | Ч                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | Н/Д              | Н/Д              | Н/Д              | Н/Д              | C                | Н/Д              |
| Цефтріаксон                                   | C                | Н/Д              | C                | C                | Н/Д              | Н/Д              | C                | Н/Д              | C                | Н/Д              | Н/Д              | C                | C                | C                |
| Амікацин                                      | Ч                | C                | C                | Ч                | C                | C                | П                | Ч                | Ч                | C                | Ч                | Ч                | Н/Д              | Н/Д              |
| Гентаміцин                                    | Ч                | Н/Д              | C                | Н/Д              | Н/Д              | Н/Д              | Н/Д              | Н/Д              |
| Тобраміцин                                    | Н/Д              | C                | C                | П                | C                | C                | C                | C                | П                | C                | C                | П                | C                | Ч                |
| Піперацилін                                   | C                | C                | C                | C                | Н/Д              | Н/Д              | Н/Д              | Н/Д              | C                | C                | Ч                | C                | C                | C                |
| Норфлоксацин                                  | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | Н/Д              | Р                | Н/Д              |
| Ципрофлоксацин                                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                |
| Левовфлоксацин                                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                | C                |
| Дорипенем                                     | C                | C                | C                | C                | C                | C                | Н/Д              | Н/Д              | C                | C                | Ч                | C                | C                | C                |
| Меропенем                                     | C                | Н/Д              | Н/Д              | C                | C                | C                | Н/Д              | Н/Д              | C                | C                | Ч                | C                | C                | C                |
| Азтреонам                                     | Н/Д              | Н/Д              | Н/Д              | Н/Д              | Н/Д              | Н/Д              | C                | Н/Д              | Н/Д              | C                | Н/Д              | Н/Д              | Н/Д              | Н/Д              |
| Тайгециклін                                   | Ч                | Ч <sup>5</sup>   | П <sup>5</sup>   | Ч <sup>5</sup>   | С <sup>6</sup>   | С <sup>6</sup>   | Ч                | Ч <sup>5</sup>   | С <sup>5</sup>   | Ч <sup>5</sup>   | С <sup>5</sup>   | Ч <sup>5</sup>   | П <sup>5</sup>   | П <sup>5</sup>   |
| Колістин <sup>6</sup>                         | Н/Д              |

Примітки. <sup>1</sup> Ізоляти було виділено з рани (P), мокротиння (M) та підключичного катетера (K). <sup>2</sup> EC – *E. coli*, AB – *A. baumannii*, KP – *K. pneumoniae*, PA – *P. aeruginosa*. <sup>3</sup> Штам вважається MDR, якщо він чутливий до двох або більше антибіотиків, фенотип XDR відповідає чутливості лише до одного антибіотика, фенотип PDR відповідає повній резистентності. <sup>4</sup> Чутливість до антибіотиків визначалася за допомогою диско-дифузійних аналізів відповідно до рекомендацій EUCAST (версія 13.0, 2023): Ч – чутливий, П – проміжний, С – стійкий. <sup>5</sup> Чутливість до тайгецикліну визначалася за допомогою диско-дифузійних аналізів відповідно до рекомендацій EUCAST (версія 8.0, 2018). PA має природну резистентність до тайгецикліну. <sup>6</sup> Ізоляти не тестували на колістин через відсутність рекомендованої тестової системи.

раніше описували [20, 21]. Утім, під час лікування спостерігався інший ефект азитроміцину – дерепресія імунної відповіді в стані септичного шоку (рис. 2). Зокрема, з 1-го дня терапії азитроміцином різко підвищився рівень нейтрофілів, який досяг максимуму на 3-й день і знизився на 7-й день (рис. 2), почався продуктивний ріст лейкоцитів і гранулоцитів (рис. 1), що корелювало зі зниженням ПКТ.

Імовірно, це продуктивне запалення, котре корелювало зі зниженням ПКТ, є реакцією на пригнічення азитроміцином рівня загальної експресії в інфекційних ізолятах, що відображається й на здатності бактерій до вивільнення екзотоксинів, які відповідають за нейтралізацію імунної відповіді, котра призводить до подальшого загострення сепсису та розвитку септичного шоку, який за своєю суттю є цитокіновим штормом у відповідь на бактеріальні екзотоксини. Встановлено, що субінгібіторні дози азитроміцину пригнічують трансляцію  $\sigma$ -фактора стресової реакції *groS*, що, ймовірно, призводить до репресування еволюційної адаптації (розвитку резистентності) до цефтазидиму/авібактаму в *P. aeruginosa* [23].

Ще одним можливим підґрунтям дерепресії імунної відповіді при індукованому екзотоксином (септичному) цитокіновому штормі може бути репресія бактеріальних

транспортних білків-ортологів Р-глікопротеїну людини. Відомо, що азитроміцин здатний до інгібування Р-глікопротеїну людини [24]. Цікаво, що Р-глікопротеїн людини належить до родини ABC-переносників, які широко представлені й у грамнегативних бактерій, зокрема різноманітні ABC-переносники в клесієлі. Ба більше, саме ABC-переносники відповідають за рівень О-антигенного полісахариду в складі ЛПС-антигена, котрий є відомим цитотоксином і фактором вірулентності [25].

Стабілізація імунної системи пацієнта та зниження цитокінового шторму, яке ми можемо достовірно фіксувати через зменшення рівня ПКТ, сприяли й швидкій нормалізації рівня білірубіну (рис. 4). Утім, подальше застосування колістину з тайгецикліном видавалося нераціональним через відсутність терапевтичної ефективності та ризик розвитку преренальної гострої ниркової недостатності внаслідок зростання рівня сечовини (рис. 4).

Тайгециклін з колістином було замінено на меропенем на 7-й день лікування азитроміцином. Меропенем обрали через результати попередніх досліджень, які продемонстрували відновлення чутливості до меропенему під впливом азитроміцину в XDR-штамів *K. pneumoniae*

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

(не опубліковано). Можливою основою цього явища є індукована азитроміцином перебудова клітинної стінки бактерії, що знижує її проникність через, імовірно, репресію поринів і зміну співвідношення різних ефлюксів; це призводить до підвищення толерантності бактерії до азитроміцину. Ця перебудова колатерально підвищує чутливість до меропенему через те, що резистентність до меропенему зумовлена насамперед ефективністю ефлюксу, який посилюється супутніми карбапенемазами [26].

Явище індукованої азитроміцином колатеральної чутливості до меропенему є новим біологічним феноменом, поки що мало дослідженим, але перспективним щодо його терапевтичного застосування через більшу ресурсну доступність цих антибіотиків (високу біодоступність у тканинах, низьку токсичність і добру переносимість, відносно низьку ціну). Окремо маємо наголосити, що обидва антибіотики – азитроміцин і меропенем – належать до групи спостереження за класифікацією ВООЗ і згідно з наказом МОЗ України № 1513, тож їхнє широке використання сприятиме політиці зниження застосування антибіотиків групи резерву відповідно до Державної стратегії боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів на період до 2030 року й операційного плану з її реалізації у 2024-2026 роках [27].

Важливо підкреслити, що таку синергію азитроміцину та меропенему неможливо спостерігати в класичних агаризованих диско-дифузійних тестах, оскільки, по-перше, чутливість до меропенему виникає протягом адаптації до азитроміцину, а не з'являється раптово, по-друге, цей феномен можливий виключно за фізіологічних умов, як це нещодавно було продемонстровано для ESBL-продукувальних *E. coli* [28].

Результати нашого дослідження показали, що включення до схеми лікування 6000 мг на добу меропенему сприяло швидкій нормалізації рівнів ПКТ (з 0,8 до <0,25 нг/мл), лейкоцитів і гранулоцитів. Цікаво, що протягом лікування

в пацієнта спостерігалася зміна PDR-фенотипу в *P. aeruginosa* на 12-й день лікування азитроміцином, коли було виділено меропенемочутливий штам *P. aeruginosa*. Імовірно, цей штам був генетично споріднений тому, який ізолювали на 8-й день лікування (табл.). Загалом використання азитроміцину щодня у відносно високій дозі добре переносилося; єдиним побічним ефектом, який спостерігався, була поява окремих мієлоцитів і бластних клітин у периферичній крові; це можна пояснити пригніченням азитроміцином білка NF-κB [29], що, своєю чергою, спричиняє мієлогенез [30]. Атипівні клітини зникли протягом 3 днів після скасування азитроміцину.

### Висновки

Успішне використання комбінації азитроміцину 1500 мг на добу та меропенему 6000 мг на добу (AZM/MEM) вказує на низьковитратний і ефективний підхід до боротьби з карбапенем-резистентним XDR/PDR-фенотипом за множинних грамнегативних інфекцій бойових ран в Україні. Ретроспективний аналіз випадків карбапенем-резистентної госпітальної інфекції, пролікованої комбінацією азитроміцину з меропенемом, демонструє високу ефективність [31]. Широке використання цієї схеми рекомендується як терапія останнього вибору згідно із Законом України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо врегулювання питання надання пацієнтам лікарських засобів зі співчуття» [32]. Заявку на включення наукового повідомлення «Спосіб лікування мультирезистентних (карбапенем-резистентних) штамів *Klebsiella spp.* комбінованою антибіотикотерапією у хворих з хірургічною інфекцією різної локалізації», де обґрунтовується комбінована терапія AZM/MEM карбапенем-резистентних *K. pneumoniae*-асоційованих інфекцій, до Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки в галузь охорони здоров'я, було прийнято до друку.

### Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

### Заява про етичність

Дослідження проводилося відповідно до місцевого законодавства й інституційних вимог. Пацієнт надав свою письмову інформовану згоду на участь у цьому дослідженні. Письмова інформована згода була отримана від особи на публікацію будь-яких потенційно ідентифікованих зображень або даних, включених до цієї статті. Письмова інформована згода була отримана від учасника на публікацію цього клінічного випадку.

### Заява про доступність даних

Необроблені дані, що підтверджують висновки цієї статті, будуть надані авторами без зайвих застережень.

### Подяки

Автори висловлюють щирі подяки українській армії й українським інженерам за їхню підтримку в захисті країни. Олена Мошинець особисто дякує своєму другові Антону Соломину, котрий став першим добровольцем, який успішно пройшов експериментальне лікування інфекції, пов'язаної з *P. aeruginosa* / *A. baumannii*, комбінацією азитроміцину та меропенему, що надихнуло її на подальші дослідження й ширшу прикладну медичну практику.

## Література

1. Uren H., Aliieva N., Matolinets N., Hemsley C., Holcomb J.B., et al. Cumulative antibiogram results of over 6800 diagnostic isolates from the First Lviv Territorial Medical Union, Ukraine. *Lancet Infect. Dis.* 2025 Apr; 25 (4): e200-e201. DOI: 10.1016/S1473-3099(25)00116-1.
2. Yaacoub S., Truppa C., Pedersen T.I., Abdo H., Rossi R. Antibiotic resistance among bacteria isolated from war-wounded patients at the Weapon Traumatology Training Center of the International Committee of the Red Cross from 2016 to 2019: a secondary analysis of WHONET surveillance data. *BMC Infect. Dis.* 2022 Mar 14; 22 (1): 257. DOI: 10.1186/s12879-022-07253-1. PMID: 35287597; PMCID: PMC8922823.
3. Petakh P., Kamyshnyi A. Risks of outbreaks: the health concerns of internally displaced persons in Transcarpathia, Ukraine. *New Microbes New Infect.* 2023 Feb 18; 52: 101106. DOI: 10.1016/j.nmni.2023.101106. PMID: 36874153; PMCID: PMC9982595.
4. Shkodina A.D., Chopra H., Singh I., Ahmad S., Boiko D.I. Healthcare system amidst the war in Ukraine. *Ann. Med. Surg. (Lond.)* 2022 Jul 31; 80: 104271. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104271. PMID: 35958284; PMCID: PMC9358411.
5. Berger F.K., Schmartz G.P., Fritz T., Veith N., Alhussein F., et al. Occurrence, resistance patterns, and management of carbapenemase-producing bacteria in war-wounded refugees from Ukraine. *Int. J. Infect. Dis.* 2023 Jul; 132: 89-92. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.04.394. Epub 2023 Apr 16. PMID: 37072055.
6. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012 Mar; 18 (3): 268-281. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21793988.
7. The selection and use of essential medicines, 2025: WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Available at: <https://www.who.int/publications/item/B09489>.
8. Majumder M.A.A., Rahman S., Cohall D., Bharatha A., Singh K., et al. Antimicrobial stewardship: fighting antimicrobial resistance and protecting global public health. *Infect. Drug Resist.* 2020 Dec 29; 13: 4713-4738. DOI: 10.2147/IDR.S290835. PMID: 33402841; PMCID: PMC7778387.
9. Наказ МО України від 03.09.2024 № 598 «Про затвердження обсягів надання медичної допомоги на догоспітальному етапі, які надаються під час ведення воєнних (бойових) дій та підготовки сил безпеки і сил оборони до застосування за призначенням» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1359-24#Text>.
10. Kryzhevskiy V., Strokous V., Lifshyts Y., Rybianets Y., Oberniak A., et al. Case report: azithromycin-meropenem combination therapy as a low-cost approach to combat PDR gram-negative infections of war wounds in Ukraine. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023 Sep 22; 10: 1264492. DOI: 10.3389/fmed.2023.1264492. PMID: 37828939; PMCID: PMC10566362.
11. CARE. Case report guidelines. Available at: <https://www.care-statement.org>.
12. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. Available at: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/infekciyniy-kontrol/epidnaglyad-za-ipnmd/rezultati-doslidzen>.
13. Наказ МОЗ України від 23.08.2023 № 1513 «Про затвердження Стандарту медичної допомоги «Рациональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-23082023-1513-pro-zatverdzhennja-standartu-medichnoidopomogi-racionalne-zastosuvannja-antibakterialnih-i-antifungalnih-preparativ-z-likuvalnoju-ta-profilaktichnoju-metoju>.
14. Pallett S.J.C., Morkowska A., Woolley S.D., Potochilova V.V., Rudnieva K.L., et al. Evolving antimicrobial resistance of extensively drug-resistant gram-negative severe infections associated with conflict wounds in Ukraine: an observational study. *Lancet Reg. Health Eur.* 2025 Mar 20; 52: 101274. DOI: 10.1016/j.lanep.2025.101274.
15. Aslan A.T., Ezure Y., Horcajada J.P., Harris P.N.A., Paterson D.L. *In vitro*, *in vivo* and clinical studies comparing the efficacy of ceftazidime-avibactam monotherapy with ceftazidime-avibactam-containing combination regimens against carbapenem-resistant Enterobacterales and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates or infections: a scoping review. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023 Sep 4; 10: 1249030. DOI: 10.3389/fmed.2023.

## References

1. Uren H., Aliieva N., Matolinets N., Hemsley C., Holcomb J.B., et al. Cumulative antibiogram results of over 6800 diagnostic isolates from the First Lviv Territorial Medical Union, Ukraine. *Lancet Infect. Dis.* 2025 Apr; 25 (4): e200-e201. DOI: 10.1016/S1473-3099(25)00116-1.
2. Yaacoub S., Truppa C., Pedersen T.I., Abdo H., Rossi R. Antibiotic resistance among bacteria isolated from war-wounded patients at the Weapon Traumatology Training Center of the International Committee of the Red Cross from 2016 to 2019: a secondary analysis of WHONET surveillance data. *BMC Infect. Dis.* 2022 Mar 14; 22 (1): 257. DOI: 10.1186/s12879-022-07253-1. PMID: 35287597; PMCID: PMC8922823.
3. Petakh P., Kamyshnyi A. Risks of outbreaks: the health concerns of internally displaced persons in Transcarpathia, Ukraine. *New Microbes New Infect.* 2023 Feb 18; 52: 101106. DOI: 10.1016/j.nmni.2023.101106. PMID: 36874153; PMCID: PMC9982595.
4. Shkodina A.D., Chopra H., Singh I., Ahmad S., Boiko D.I. Healthcare system amidst the war in Ukraine. *Ann. Med. Surg. (Lond.)* 2022 Jul 31; 80: 104271. DOI: 10.1016/j.amsu.2022.104271. PMID: 35958284; PMCID: PMC9358411.
5. Berger F.K., Schmartz G.P., Fritz T., Veith N., Alhussein F., et al. Occurrence, resistance patterns, and management of carbapenemase-producing bacteria in war-wounded refugees from Ukraine. *Int. J. Infect. Dis.* 2023 Jul; 132: 89-92. DOI: 10.1016/j.ijid.2023.04.394. Epub 2023 Apr 16. PMID: 37072055.
6. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y., Falagas M.E., et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin. Microbiol. Infect.* 2012 Mar; 18 (3): 268-281. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x. Epub 2011 Jul 27. PMID: 21793988.
7. The selection and use of essential medicines, 2025: WHO AWaRe (Access, Watch, Reserve) classification of antibiotics for evaluation and monitoring of use. Available at: <https://www.who.int/publications/item/B09489>.
8. Majumder M.A.A., Rahman S., Cohall D., Bharatha A., Singh K., et al. Antimicrobial stewardship: fighting antimicrobial resistance and protecting global public health. *Infect. Drug Resist.* 2020 Dec 29; 13: 4713-4738. DOI: 10.2147/IDR.S290835. PMID: 33402841; PMCID: PMC7778387.
9. Order of the Ministry of Defense of Ukraine dated September 3, 2024 No. 598 "On approval of the volumes of medical care at the pre-hospital stage, which are provided during military (combat) operations and the preparation of security forces and defense forces for use as intended". Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1359-24#Text>.
10. Kryzhevskiy V., Strokous V., Lifshyts Y., Rybianets Y., Oberniak A., et al. Case report: azithromycin-meropenem combination therapy as a low-cost approach to combat PDR gram-negative infections of war wounds in Ukraine. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023 Sep 22; 10: 1264492. DOI: 10.3389/fmed.2023.1264492. PMID: 37828939; PMCID: PMC10566362.
11. CARE. Case report guidelines. Available at: <https://www.care-statement.org>.
12. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. Available at: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvan/infekciyniy-kontrol/epidnaglyad-za-ipnmd/rezultati-doslidzen>.
13. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated August 23, 2023 No. 1513 "On approval of the Medical Care Standard "Rational use of antibacterial and antifungal drugs for therapeutic and prophylactic purposes". Available at: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-23082023-1513-pro-zatverdzhennja-standartu-medichnoidopomogi-racionalne-zastosuvannja-antibakterialnih-i-antifungalnih-preparativ-z-likuvalnoju-ta-profilaktichnoju-metoju>.
14. Pallett S.J.C., Morkowska A., Woolley S.D., Potochilova V.V., Rudnieva K.L., et al. Evolving antimicrobial resistance of extensively drug-resistant gram-negative severe infections associated with conflict wounds in Ukraine: an observational study. *Lancet Reg. Health Eur.* 2025 Mar 20; 52: 101274. DOI: 10.1016/j.lanep.2025.101274.
15. Aslan A.T., Ezure Y., Horcajada J.P., Harris P.N.A., Paterson D.L. *In vitro*, *in vivo* and clinical studies comparing the efficacy of ceftazidime-avibactam monotherapy with ceftazidime-avibactam-containing combination regimens against carbapenem-resistant Enterobacterales and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolates or infections: a scoping review. *Front. Med. (Lausanne)*. 2023 Sep 4; 10: 1249030. DOI: 10.3389/fmed.2023.

16. Hernández-García M., González de Aledo M., Ponce-Alonso M., González-Blanco B., Viedma E., et al. Simultaneous clonal spread of NDM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* ST773 from Ukrainian patients in the Netherlands and Spain. *IJID Reg.* 2024 Jul 30; 12: 100415. DOI: 10.1016/j.ijregi.2024.100415.
17. Sandfort M., Hans J.B., Fischer M.A., Reichert F., Cremanns M., et al. Increase in NDM-1 and NDM-1/OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in Germany associated with the war in Ukraine, 2022. *Euro Surveill.* 2022 Dec; 27 (50): 2200926. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.50.2200926.
18. Biedrzycka M., Izdebski R., Hryniewicz W., Gniadkowski M., Żabicka D. Carbapenemase-producing Enterobacterales from patients arriving from Ukraine in Poland, March 2022 – February 2023. *Infect. Dis. Ther.* 2025 Feb; 14 (2): 401-419. DOI: 10.1007/s40121-024-01097-9.
19. Biswal D., Chawla A., Kumari P., Mangla S., Salhotra R. Ceftazidime-avibactam plus aztreonam for extensively drug-resistant gram-negative infections in critically ill patients. *J. Crit. Care.* 2025 Dec; 90: 155207. DOI: 10.1016/j.jcrc.2025.155207.
20. Moshynets O.V., Baranovskyi T.P., Cameron S., lungin O.S., Pokholenko I., et al. Azithromycin possesses biofilm-inhibitory activity and potentiates non-bactericidal colistin methanesulfonate (CMS) and polymyxin B against *Klebsiella pneumoniae*. *PLoS One.* 2022; 17: e0270983. DOI: 10.1371/journal.pone.0270983.
21. Moshynets O.V., Baranovskyi T.P., lungin O.S., Krikunov A.A., Potochilova V.V., et al. Therapeutic potential of an azithromycin-colistin combination against XDR *K. pneumoniae* in a 3D collagen-based *in vitro* wound model of a biofilm infection. *Antibiotics (Basel).* 2023 Feb 1; 12 (2): 293. DOI: 10.3390/antibiotics12020293. PMID: 36830203; PMCID: PMC9952533.
22. McGann P.T., Lebreton F., Jones B.T., Dao H.D., Martin M.J., et al. Six extensively drug-resistant bacteria in an injured soldier, Ukraine. *Emerg. Infect. Dis.* 2023 Aug; 29 (8): 1692-1695. DOI: 10.3201/eid2908.230567. Epub 2023 Jul 15. PMID: 37406356; PMCID: PMC10370857.
23. Xu C., Feng J., Zhou Y., Ren H., Pan X., et al. Azithromycin represses evolution of ceftazidime/avibactam resistance by translational repression of *rpoS* in *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Bacteriol.* 2025 May 22; 207 (5): e0055224. DOI: 10.1128/jb.00552-24.
24. Eberl S., Renner B., Neubert A., Reisig M., Bachmakov I., et al. Role of p-glycoprotein inhibition for drug interactions: evidence from *in vitro* and pharmacoepidemiological studies. *Clin. Pharmacokinet.* 2007; 46 (12): 1039-1049. DOI: 10.2165/00003088-200746120-00004.
25. Mann E., Mallette E., Clarke B.R., Kimber M.S., Whitfield C. The *Klebsiella pneumoniae* O12 ATP-binding Cassette (ABC) transporter recognizes the terminal residue of its O-antigen polysaccharide substrate. *J. Biol. Chem.* 2016 Apr 29; 291 (18): 9748-9761. DOI: 10.1074/jbc.M116.719344.
26. Livermore D.M. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001 Mar; 47 (3): 247-250. DOI: 10.1093/jac/47.3.247.
27. Державна стратегія боротьби зі стійкістю до протимікробних препаратів на період до 2030 року. Схвалено розпорядженням Кабінету Міністрів України від 13 грудня 2024 року № 1265-р [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.kmu.gov.ua/storage/app/uploads/public/676/022/185/6760221855589300624410.pdf>.
28. Jung S., Dahesh S., Bjānes E., Monk J., Chavarria N., et al. Investigating azithromycin activity against ESBL-producing *Escherichia coli* under physiologically relevant conditions. *J. Infect. Dis.* 2025 Sep 17; jiaf480. DOI: 10.1093/infdis/jiaf480.
29. Iwamoto S., Kumamoto T., Azuma E., Hirayama M., Ito M., et al. The effect of azithromycin on the maturation and function of murine bone marrow-derived dendritic cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2011 Dec; 166 (3): 385-392. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04480.x. PMID: 22059997; PMCID: PMC3232387.
30. Reikvam H. Inhibition of NF-κB signaling alters acute myelogenous leukemia cell transcriptomics. *Cells.* 2020 Jul 12; 9 (7): 1677. DOI: 10.3390/cells9071677. PMID: 32664684; PMCID: PMC7408594.
31. Котов О.В., Десятерик В.І., Мошинець О.В., Саргсян К.Р., Дунай О.Г. Спосіб лікування хворих з хірургічною інфекцією різної локалізації, спричиненою мультирезистентними (карбапенемрезистентними) штамами *Klebsiella spp.*, завдяки проведенню комбінованої антибіотикотерапії. *Інформаційний додаток до журналу «Загальна хірургія».* 2025; 3 (14).
32. Закон України «Про внесення змін до деяких законодавчих актів України щодо врегулювання питання надання пацієнтам лікарських засобів зі співчуття» [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2054-20#Text>.
16. Hernández-García M., González de Aledo M., Ponce-Alonso M., González-Blanco B., Viedma E., et al. Simultaneous clonal spread of NDM-1-producing *Pseudomonas aeruginosa* ST773 from Ukrainian patients in the Netherlands and Spain. *IJID Reg.* 2024 Jul 30; 12: 100415. DOI: 10.1016/j.ijregi.2024.100415.
17. Sandfort M., Hans J.B., Fischer M.A., Reichert F., Cremanns M., et al. Increase in NDM-1 and NDM-1/OXA-48-producing *Klebsiella pneumoniae* in Germany associated with the war in Ukraine, 2022. *Euro Surveill.* 2022 Dec; 27 (50): 2200926. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.50.2200926.
18. Biedrzycka M., Izdebski R., Hryniewicz W., Gniadkowski M., Żabicka D. Carbapenemase-producing Enterobacterales from patients arriving from Ukraine in Poland, March 2022 – February 2023. *Infect. Dis. Ther.* 2025 Feb; 14 (2): 401-419. DOI: 10.1007/s40121-024-01097-9.
19. Biswal D., Chawla A., Kumari P., Mangla S., Salhotra R. Ceftazidime-avibactam plus aztreonam for extensively drug-resistant gram-negative infections in critically ill patients. *J. Crit. Care.* 2025 Dec; 90: 155207. DOI: 10.1016/j.jcrc.2025.155207.
20. Moshynets O.V., Baranovskyi T.P., Cameron S., lungin O.S., Pokholenko I., et al. Azithromycin possesses biofilm-inhibitory activity and potentiates non-bactericidal colistin methanesulfonate (CMS) and polymyxin B against *Klebsiella pneumoniae*. *PLoS One.* 2022; 17: e0270983. DOI: 10.1371/journal.pone.0270983.
21. Moshynets O.V., Baranovskyi T.P., lungin O.S., Krikunov A.A., Potochilova V.V., et al. Therapeutic potential of an azithromycin-colistin combination against XDR *K. pneumoniae* in a 3D collagen-based *in vitro* wound model of a biofilm infection. *Antibiotics (Basel).* 2023 Feb 1; 12 (2): 293. DOI: 10.3390/antibiotics12020293. PMID: 36830203; PMCID: PMC9952533.
22. McGann P.T., Lebreton F., Jones B.T., Dao H.D., Martin M.J., et al. Six extensively drug-resistant bacteria in an injured soldier, Ukraine. *Emerg. Infect. Dis.* 2023 Aug; 29 (8): 1692-1695. DOI: 10.3201/eid2908.230567. Epub 2023 Jul 15. PMID: 37406356; PMCID: PMC10370857.
23. Xu C., Feng J., Zhou Y., Ren H., Pan X., et al. Azithromycin represses evolution of *rpoS* in *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Bacteriol.* 2025 May 22; 207 (5): e0055224. DOI: 10.1128/jb.00552-24.
24. Eberl S., Renner B., Neubert A., Reisig M., Bachmakov I., et al. Role of p-glycoprotein inhibition for drug interactions: evidence from *in vitro* and pharmacoepidemiological studies. *Clin. Pharmacokinet.* 2007; 46 (12): 1039-1049. DOI: 10.2165/00003088-200746120-00004.
25. Mann E., Mallette E., Clarke B.R., Kimber M.S., Whitfield C. The *Klebsiella pneumoniae* O12 ATP-binding Cassette (ABC) transporter recognizes the terminal residue of its O-antigen polysaccharide substrate. *J. Biol. Chem.* 2016 Apr 29; 291 (18): 9748-9761. DOI: 10.1074/jbc.M116.719344.
26. Livermore D.M. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. *J. Antimicrob. Chemother.* 2001 Mar; 47 (3): 247-250. DOI: 10.1093/jac/47.3.247.
27. State strategy for combating antimicrobial resistance for the period until 2030. Approved by the order of the Cabinet of Ministers of Ukraine dated December 13, 2024 No. 1265-r. Available at: <https://www.kmu.gov.ua/storage/app/uploads/public/676/022/185/6760221855589300624410.pdf>.
28. Jung S., Dahesh S., Bjānes E., Monk J., Chavarria N., et al. Investigating azithromycin activity against ESBL-producing *Escherichia coli* under physiologically relevant conditions. *J. Infect. Dis.* 2025 Sep 17; jiaf480. DOI: 10.1093/infdis/jiaf480.
29. Iwamoto S., Kumamoto T., Azuma E., Hirayama M., Ito M., et al. The effect of azithromycin on the maturation and function of murine bone marrow-derived dendritic cells. *Clin. Exp. Immunol.* 2011 Dec; 166 (3): 385-392. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2011.04480.x. PMID: 22059997; PMCID: PMC3232387.
30. Reikvam H. Inhibition of NF-κB signaling alters acute myelogenous leukemia cell transcriptomics. *Cells.* 2020 Jul 12; 9 (7): 1677. DOI: 10.3390/cells9071677. PMID: 32664684; PMCID: PMC7408594.
31. Kотов О.В., Десятерик В.І., Мoshynets O.V., Саргсян К.Р., Дунай О.Г. Method of treatment of patients with surgical infection of various localizations caused by multidrug-resistant (carbapenem-resistant) strains of *Klebsiella spp.*, through combined antibiotic therapy. *Information Supplement to the Journal "General Surgery"*. 2025; 3 (14).
32. Law of Ukraine "On amendments to certain legislative acts of Ukraine on regulating the issue of providing compassionate medicines to patients". Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2054-20#Text>.

## КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

### ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

#### Мошинець Олена Володимирівна

Провідний науковий співробітник Інституту молекулярної біології і генетики НАН України.

Д-р біол. наук.

150, вул. Академіка Заболотного, м. Київ, 03143, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-2209-8681](https://orcid.org/0000-0002-2209-8681)

#### Строкоус Віктор Володимирович

Завідувач відділення анестезіології з ліжками для інтенсивної терапії, КНП «Київська міська клінічна лікарня № 6».

3, просп. Любомира Гузара, м. Київ, 03126, Україна.

#### Валігурський Михайло Іванович

Ортопед-травматолог, артролог Волинської обласної клінічної лікарні; старший викладач кафедри загальної патології та хірургічних хвороб Волинського національного університету ім. Лесі Українки; аспірант Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського. 21, просп. Президента Грушевського, м. Луцьк, 43000, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0009-0006-0462-0401](https://orcid.org/0009-0006-0462-0401)

#### Чернієнко Максим Миколайович

Ортопед-травматолог КНП «Київська міська клінічна лікарня № 12».

4А, вул. Професора Підвисоцького, м. Київ, 02000, Україна.

#### Котов Олександр Володимирович

Асистент кафедри загальної хірургії, хірургії № 3 і ортопедії та травматології Дніпровського державного медичного університету; співробітник КП «Криворізька міська клінічна лікарня № 2».

Канд. мед. наук.

2, пл. Соборна, м. Дніпро, 49005, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-1409-3020](https://orcid.org/0000-0002-1409-3020)

#### Голубовська Ольга Анатоліївна

Завідувачка кафедри інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Д-р мед. наук, професор.

34, просп. Берестейський, м. Київ, 02000, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-3455-8718](https://orcid.org/0000-0003-3455-8718)

#### Оберняк Артем Олександрович

Керівник відділення ранньої стаціонарної нейрореабілітації клінічної лікарні «Феофанія», лікар фізичної та реабілітаційної медицини.

21, вул. Академіка Заболотного, м. Київ, 03143, Україна.

#### Нікітенко Федір Сергійович

Лікар фізичної та реабілітаційної медицини клінічної лікарні «Феофанія» й реабілітаційного центру «РЕАРТ».

21, вул. Академіка Заболотного, м. Київ, 03143, Україна.

#### Юнгін Ольга Сергіївна

Доцент кафедри біотехнології, шкіри та хутра Київського національного університету технологій та дизайну; старший науковий співробітник Інституту молекулярної біології і генетики НАН України.

Канд. біол. наук.

2, вул. Мала Шияновська, м. Київ, 01011, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0001-8876-6075](https://orcid.org/0000-0001-8876-6075)

#### Поточилова Вікторія Володимирівна

Керівниця Центру лабораторних досліджень клінічної лікарні «Феофанія»; науковий співробітник Інституту молекулярної біології і генетики НАН України.

Канд. біол. наук.

150, вул. Академіка Заболотного, м. Київ, 03143, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-4927-7946](https://orcid.org/0000-0002-4927-7946)

#### Руднева Катерина Леонідівна

Керівниця відділу інфекційного контролю клінічної лікарні «Феофанія»; науковий співробітник Інституту молекулярної біології і генетики НАН України.

Канд. мед. наук.

21, вул. Академіка Заболотного, м. Київ, 03143, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-7834-233X](https://orcid.org/0000-0002-7834-233X)

#### Хайтович Микола Валентинович

Професор кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця.

Д-р мед. наук, професор.

34, просп. Берестейський, м. Київ, 02000, Україна.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0001-6412-3243](https://orcid.org/0000-0001-6412-3243)

#### Moshynets Olena Volodymyrivna

Leading Researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine.

Doctor of Biological Sciences.

150, Akademika Zabolotnoho st., Kyiv, 03143, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-2209-8681](https://orcid.org/0000-0002-2209-8681)

#### Strokous Viktor Volodymyrovych

Head of the Department of Anesthesiology with Intensive Care Beds, Kyiv City Clinical Hospital No. 6.

3, Liubomyra Huzara ave., Kyiv, 03126, Ukraine.

#### Valihurskyi Mykhailo Ivanovych

Orthopedic traumatologist, arthrologist at the Volyn Regional Clinical Hospital; Senior Lecturer at the Department of General Pathology and Surgical Diseases at the Lesya Ukrainka Volyn National University; Postgraduate Student at the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University.

21, Prezidenta Hrushevs'koho ave., Lutsk, 43000, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0009-0006-0462-0401](https://orcid.org/0009-0006-0462-0401)

#### Cherniienko Maksym Mykolaiovych

Orthopedic traumatologist, Kyiv City Clinical Hospital No. 12.

4A, Profesora Pidvysots'koho st., Kyiv, 02000, Ukraine.

#### Kotov Oleksandr Volodymyrovych

Assistant Professor of the Department of General Surgery, Surgery No. 3 and Orthopedics and Traumatology, Dnipro State Medical University; Employee of the Kryvyi Rih Medical Clinical Hospital No. 2.

Candidate of Medical Sciences.

2, Soborna sq., Dnipro, 49005, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-1409-3020](https://orcid.org/0000-0002-1409-3020)

#### Golubovska Olga Anatoliivna

Head of the Department of Infectious Diseases, Bogomolets National Medical University.

Doctor of Medical Sciences, Professor.

34, Beresteiskyi ave., Kyiv, 02000, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0003-3455-8718](https://orcid.org/0000-0003-3455-8718)

#### Oberniak Artem Oleksandrovych

Head of the Department of Early Inpatient Neurorehabilitation, Feofaniya Clinical Hospital, Doctor of Physical and Rehabilitation Medicine.

21, Akademika Zabolotnoho st., Kyiv, 03143, Ukraine.

#### Nikitenko Fedir Serhiiovych

Doctor of Physical and Rehabilitation Medicine, Feofaniya Clinical Hospital and REART Rehabilitation Center.

21, Akademika Zabolotnoho st., Kyiv, 03143, Ukraine.

#### Iungin Olga Sergiivna

Associate Professor, Department of Biotechnology, Leather and Fur, Kyiv National University of Technology and Design; Senior Researcher, Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine.

Candidate of Biological Sciences.

2, Mala Shyianovska st., Kyiv, 01011, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0001-8876-6075](https://orcid.org/0000-0001-8876-6075)

#### Potochilova Viktoriya Volodymyrivna

Head of the Laboratory Research Center, Feofaniya Clinical Hospital; Research Fellow, Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine.

Candidate of Biological Sciences.

150, Akademika Zabolotnoho st., Kyiv, 03143, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-4927-7946](https://orcid.org/0000-0002-4927-7946)

#### Rudnieva Kateryna Leonidivna

Head of the Infection Control Department, Feofaniya Clinical Hospital; Research Fellow, Institute of Molecular Biology and Genetics of the NAS of Ukraine.

Candidate of Medical Sciences.

21, Akademika Zabolotnoho st., Kyiv, 03143, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0002-7834-233X](https://orcid.org/0000-0002-7834-233X)

#### Khaitovych Mykola Valentynovych

Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University.

Doctor of Medical Sciences, Professor.

34, Beresteiskyi ave., Kyiv, 02000, Ukraine.

ORCID iD: [orcid.org/0000-0001-6412-3243](https://orcid.org/0000-0001-6412-3243)

### КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

#### Мошинець Олена Володимирівна

150, вул. Академіка Заболотного, м. Київ, 03143, Україна.

E-mail: [mshynets@gmail.com](mailto:mshynets@gmail.com)

Надійшла до редакції / Received: 02.02.2026 ■ Прийнято до друку / Accepted: 26.02.2026 ■ Онуліковано / Published: 25.03.2026