

## ОТОГЕННЫЕ И РИНОСИНУСОГЕННЫЕ АБСЦЕССЫ И ЭМПИЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

<sup>1,2</sup>Вешкурцева И. М. ORCID ID 0000-0003-0215-7709,  
<sup>1</sup>Извин А. И. ORCID ID 0000-0001-7350-4865,  
<sup>1</sup>Ортенберг Э. А. ORCID ID 0000-0002-7359-0238,  
<sup>2</sup>Ребятникова М. А. ORCID ID 0000-0003-1015-8410,  
<sup>1</sup>Кузнецова Н. Е. ORCID ID 0000-0002-8587-6508,  
<sup>2</sup>Рудзевич А. В. ORCID ID 0000-0003-4334-0198,  
<sup>2</sup>Кудымов С. А. ORCID ID 0000-0001-9756-7617,  
<sup>2</sup>Нигинский Д. М. ORCID ID 0009-0004-2358-0420

<sup>1</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Тюмень, Российская Федерация, e-mail: vizabella-64@mail.ru;

<sup>2</sup>Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 2» Тюмень, Российская Федерация

Абсцесс, эмпиема головного мозга - редкое, но опасное осложнение гнойного среднего отита, риносинусита. Несвоевременное или неадекватное оказание медицинской помощи при данной патологии сопряжены с высокими рисками неблагоприятных исходов. В каждом конкретном случае эти осложнения требуют междисциплинарного подхода с хирургической санацией очага инфекции, эффективной противомикробной терапией. Цель исследования. Установить распространённость отогенных, риносинусогенных абсцессов, эмпием головного мозга у пациентов различных возрастных групп, особенности клинико-лабораторных показателей, микробного пейзажа, тактики оказания медицинской помощи. Проведен анализ 33 случаев ведения пациентов с отогенными, риносинусогенными абсцессом или эмпиемой головного мозга, пролеченных в региональном специализированном центре оториноларингологии (Областная клиническая больница № 2, г. Тюмень), за 2010–2025 гг. Анализ клинико-лабораторных показателей абсцессов, эмпием головного мозга выявил отсутствие классических проявлений поражения головного мозга практически в каждом втором случае, были выявлены ярко выраженные признаки системного воспалительного ответа (температурная реакция, лейкоцитоз, показатели С-реактивного белка, прокальцитонинового теста). У детей преобладала кокковая микрофлора, кроме *S. pneumoniae*, у взрослых – грамнегативные микроорганизмы и *S. pneumoniae*. Наряду с хирургической санацией очага инфекции проводилась системная антибактериальная терапия, выбор последней основывался на локальных данных структуры этиологически значимой микрофлоры, её чувствительности к противомикробным препаратам. При оказании медицинской помощи с привлечением междисциплинарной бригады (оториноларинголог, нейрохирург, невролог, клинический фармаколог и другие специалисты) летальные исходы наблюдались у 16,7% взрослых пациентов, неврологическая симптоматика - в 8,3% случаев у пациентов старше 18 лет и в 28,6% - у детей. Своевременность оказания медицинской помощи при абсцессе, эмпиеме головного мозга с привлечением мультидисциплинарной бригады, учёт структуры этиологически значимой микрофлоры, уровня её резистентности, фармакокинетических характеристик системных антибиотиков позволяют повысить эффективность терапии у данной категории пациентов.

Ключевые слова: средний отит, риносинусит, абсцесс мозга, эмпиема мозга, антибиотики.

## OTOGENIC AND RHINOSINUSOGENIC BRAIN ABSCESSSES AND CEREBRAL EMPYEMA: AN INTERDISCIPLINARY APPROACH

<sup>1,2</sup>Veshkurtseva I. M. ORCID ID 0000-0003-0215-7709,  
<sup>1</sup>Izvin A. I. ORCID ID 0000-0001-7350-4865,  
<sup>1</sup>Ortenberg E. A. ORCID ID 0000-0002-7359-0238,  
<sup>2</sup>Rebyatnikova M. A. ORCID ID 0000-0003-1015-8410,  
<sup>1</sup>Kuznetsova N. E. ORCID ID 0000-0002-8587-6508,  
<sup>2</sup>Rudzevich A. V. ORCID ID 0000-0003-4334-0198,  
<sup>2</sup>Kudymov S. A. ORCID ID 0000-0001-9756-7617,  
<sup>2</sup>Niginsky D. M. ORCID ID 0009-0004-2358-0420

Abscess and cerebral empyema are rare but severe complications of suppurative otitis media and rhinosinusitis. Delayed or inadequate medical intervention for these conditions carries high risks of adverse outcomes. In each individual case, such complications require an interdisciplinary approach involving surgical debridement of the infection focus and effective antimicrobial therapy. Objective. To determine the prevalence of isolated and rhinosinusoidal abscesses, as well as cerebral empyema, among patients of various age groups; to examine the characteristics of clinical and laboratory findings, the microbial landscape, and the medical management strategies employed. Analysis of 33 cases of patients with otogenic, rhinosinusogenic abscesses, or cerebral empyema treated at a regional specialized otolaryngology center (Regional Clinical Hospital No.2, Tyumen) between 2010 and 2025. Analysis of clinical and laboratory findings in abscesses and cerebral empyema revealed the absence of classic signs of brain involvement in nearly half of the cases; instead, prominent manifestations of a systemic inflammatory response were observed (temperature elevation, leukocytosis, elevated C-reactive protein levels, and positive procalcitonin test results). In children, the predominant microbial flora consisted of cocci, with *S. pneumoniae* also present; in adults, the predominant pathogens were Gram-negative bacteria and *S. pneumoniae*. In addition to surgical treatment of the infection focus, systemic antibacterial therapy was administered; the choice of this therapy was based on local data regarding the composition of the pathogen-associated microbiota and its sensitivity to antimicrobial agents. When medical care was provided with the involvement of an interdisciplinary team (otolaryngologist, neurosurgeon, neurologist, clinical pharmacologist, and other specialists), fatal outcomes were observed in 16.7% of adult patients; neurological symptoms occurred in 8.3% of patients aged over 18 years and in 28.6% of children. Timely provision of medical care for abscesses and cerebral empyema with the involvement of a multidisciplinary team, along with comprehensive assessment of the etiologically significant microbial flora, its resistance levels, and the pharmacokinetic characteristics of systemic antibiotics, enables improved therapeutic efficacy in this patient population.

Keywords: otitis media, rhinosinusitis, brain abscess, empyema, antibiotics.

## Введение

Несмотря на существенные изменения на современном этапе эпидемиологии абсцессов и эмпием головного мозга (АГМ/ЭГМ) эти осложнения гнойного среднего отита (ГСО) и риносинусита (РС), согласно литературным данным, наряду с вторичными гнойными менингитами (ВГМ), занимают лидирующие позиции, составляя 52,6% - в странах с низким уровнем здравоохранения и 23,1-44% - в Российской Федерации и в странах с высокими показателями качества и доступности медицинской помощи [1-3]. АГМ в детском возрасте встречаются реже, чем у взрослых пациентов (15-30% от всех случаев данной патологии) [4]. Однако работа Angelo S. J. et al. продемонстрировала почти трёхкратный прирост частоты отогенных и риносинусогенных осложнений у детей в период пандемии COVID-19, что, по мнению авторов, обусловлено как задержками в своевременности оказания медицинской помощи, так и потенциальной взаимосвязью между инфекцией SARS-CoV-2, механизмами инфицирования организма и нарушениями респираторной микробиоты [5]. В работе Yoon J. et al. показано, что у детей и пациентов молодого возраста субдуральная ЭГМ в большинстве случаев (41-78%) имеет отогенную и риносинусогенную этиологию, в то время как у пациентов более старшего возраста (старше 40–50 лет) она чаще развивается на фоне нейрохирургических вмешательств [6].

Отогенные и риносинусогенные АГМ/ЭГМ, как правило, обусловлены полимикробной этиологией, что требует дифференцированного подхода к выбору системной антибактериальной терапии (САБТ). Наиболее частыми возбудителями данной патологии, по данным ряда авторов, являются *Streptococcus spp.* (до 60-70%), представители порядка *Enterobacterales* (до 25-33%), *S. aureus* (до 10-15%), *Enterococcus spp.* [6-8]. Однако в последние годы в развитии АГМ отмечено увеличение роли анаэробных микроорганизмов (от 10% до 40%) - *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus spp.*, *Prevotella loescheii*. [9-11]. Обязательным компонентом ведения пациентов с АГМ/ЭГМ является не только санация первичного очага инфекции, дренирование, иссечение АГМ/ЭГМ в зависимости от локализации и объёма патологического очага, но и раннее назначение САБТ, своевременное использование которой позволяет существенно снизить риск не только тяжёлой инвалидизации пациентов, но и вероятности развития летальных исходов.

**Цель исследования.** Установить распространённость отогенных и риносинусогенных АГМ/ЭГМ у пациентов различных возрастных групп, особенности клинико-лабораторных показателей, микробного пейзажа, тактики оказания медицинской помощи.

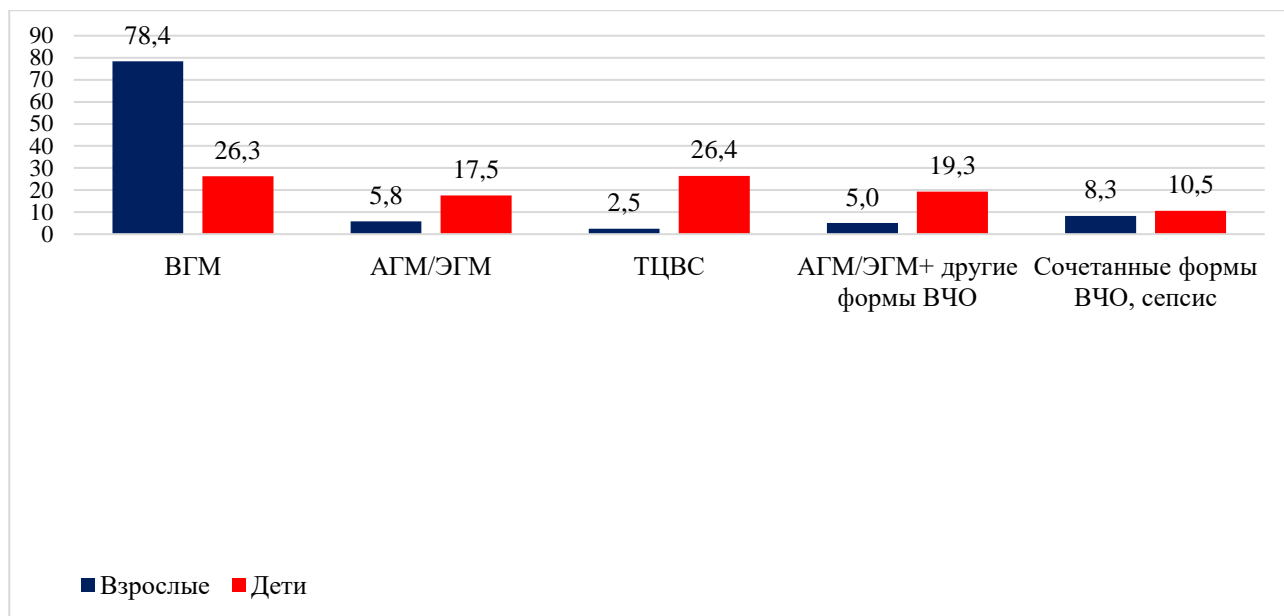
#### **Материалы и методы исследования**

Анализ 33 законченных случаев АГМ/ЭГМ пациентов, пролеченных в региональном оториноларингологическом центре (ОКБ № 2, г. Тюмень), оказывающем специализированную, в том числе высокотехнологическую, медицинскую помощь, за 2010–2025 гг. Всего в исследование было включено 12 (36,4%) пациентов старше 18 лет, средний возраст  $44,08 \pm 13,37$  года, и 21 ребёнок (63,6%), средний возраст  $10,11 \pm 5,73$  года, с преобладанием во всех возрастных группах пациентов мужского пола (72,7%). Каждый второй взрослый пациент имел сопутствующую патологию, преимущественно со стороны сердечно-сосудистой системы. Критерием включения пациентов в исследование являлось наличие клинико-лабораторных показателей острого или хронического воспалительного процесса со стороны среднего уха и околоносовых пазух (ОНП), сопровождающихся течением АГМ/ЭГМ, подтверждённых с помощью компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с внутривенным контрастированием. Каждый третий (33,3%) пациент поступал в стационар для специализированной медицинской помощи с верифицированным диагнозом отогенного или риносинусогенного АГМ/ЭГМ. Проведён анализ клинических, лабораторных показателей. В качестве дополнительных диагностических критериев были использованы интегральные гематологические индексы (ИГИ): нейтрофильно-лимфоцитарный индекс (ИСНЛ), являющийся показателем неспецифической реактивности и резистентности организма, рассчитанный по формуле (нейтрофилы/лимфоциты) (в абсолютных цифрах), и индекс системного воспалительного

ответа (ИСВО), используемый в качестве биомаркера системной воспалительной реакции, рассчитанный по формуле (количество нейтрофилов \* количество моноцитов)/количество лимфоцитов) (в абсолютных цифрах) [12; 13]. В настоящее время ИГИ в качестве вспомогательного биомаркера используются достаточно широко не только для ранней диагностики гнойно-воспалительной патологии различной локализации, но и выраженности системного воспалительного ответа и вероятности развития неблагоприятных исходов. Были проанализированы результаты микробиологического исследования материала (n=111) из послеоперационной раны, крови, ликвора; идентификация выделенных микроорганизмов и определение чувствительности к антимикробным препаратам (АБП) проводились на микробиологическом анализаторе VITEK-2 Compact 60 либо с помощью масс-спектрометра Vitek MS (производитель bioMerieux, Франция), а также диско-диффузионным методом (производитель дисков Bio-Rad) на питательной среде Мюллера – Хинтона (Conda, Испания) в соответствии с требованиями действующих нормативных документов, клиническими рекомендациями и, по показаниям, с помощью E-тестов (производитель bioMerieux, Франция). Культивирование анаэробной микрофлоры осуществлялось на кровяном агаре в анаэрокате (эксикаторе) для создания вакуумных условий. В рамках данной работы изучался характер оказания медицинской помощи, в том числе объём САБТ. Исследование было выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования одобрен комитетом по этике при ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России (протокол № 111). Полученные результаты были обработаны с помощью программного обеспечения Microsoft Excel 2011 (Microsoft Corp., США) для операционной системы Windows и статистического пакета Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США). Значения непрерывных величин представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – выборочное среднее арифметическое,  $m$  – стандартная ошибка среднего.

### **Результаты исследования и их обсуждение**

Всего за изученный период в оториноларингологических отделениях детского и взрослого стационаров было пролечено 21 935 пациентов с гнойно-воспалительной патологией среднего уха и околоносовых пазух, АГМ/ЭГМ отогенной или риносинусогенной этиологии наблюдались в 0,13% случаев у пациентов педиатрического профиля и в 0,22% случаев - у взрослых пациентов. Анализ структуры всех отогенных и риносинусогенных внутричерепных осложнений выявил, что АГМ/ЭГМ в виде изолированных и множественных форм поражения головного мозга (АГМ/ЭГМ в сочетании с вторичным гнойным менингитом, тромбозом церебральных венозных синусов) у детей занимали лидирующие позиции (n=21, 36,8%), тогда как у пациентов старше 18 лет эти осложнения (изолированные и сочетанные формы) встречались лишь в 10,8% случаев (n=12 пациентов) (рис. 1).



*Рис. 1. Структура отогенных и риносинусогенных ВЧО у пациентов различных возрастных групп (в %). ВГМ – вторичный гнойный менингит; АГМ/ЭГМ – абсцесс/эмпиема головного мозга; ТЦВС - тромбоз церебральных венозных синусов. Примечание: составлено авторами по результатам данного исследования*

Было выявлено, что у взрослых пациентов АГМ/ЭГМ чаще сочетались с вторичными гнойными менингитами (ВГМ), у пациентов педиатрического профиля – с тромбозами церебральных венозных синусов (ТЦВС). В 14,3% случаев у детей и в 16,7% у взрослых пациентов развивался септический процесс. В большинстве случаев (n=20, 60,6%) АГМ/ЭГМ имели отогенную этиологию, у детей эти осложнения развивались преимущественно при остром гнойном среднем отите (ГСО), у взрослых пациентов – практически в каждом втором случае при хроническом процессе. Анализ полученных результатов выявил, что такие классические проявления гнойно-воспалительного поражения центральной нервной системы (ЦНС), как тошнота/рвота, головная боль, у детей наблюдались в 38,1% (n=8) и 57,1% случаев (n=12), в то время как у пациентов старше 18 лет в 41,7% (n=5) и 66,7% случаев (n=8) соответственно. Однако у всех пациентов наблюдались ярко выраженные проявления синдрома системного воспалительного ответа в виде температурной реакции - средние показатели температуры тела у детей составили  $38,2 \pm 1,2$  °С, у взрослых пациентов -  $37,5 \pm 1,0$  °С, воспалительных изменений со стороны общего анализа крови (ОАК) - средние показатели лейкоцитов общем анализе крови у детей  $18,05 \pm 12,66 \cdot 10^9$ /л, у пациентов старше 18 лет -  $15,97 \pm 7,44 \cdot 10^9$ /л. Уровни прокальцитонинового теста (ПКТ) колебались от нормальных значений ( $< 0,5$  нг/мл) до показателей, характерных для течения септического процесса (с максимальными цифрами до 65,7 нг/мл у детей). Показатели С-реактивного белка у пациентов педиатрического профиля составили  $152,46 \pm 86,21$  мг/л, у взрослых пациентов были несколько

выше -  $248,78 \pm 58,06$  мг/л (референтные значения 0-10 мг/л). Были выявлены повышенные значения как ИСНЛ, так и ИСВО. Уровень ИСНЛ у взрослых пациентов составил  $14,41 \pm 4,18$  условных единиц (у. е.), у детей -  $9,92 \pm 2,17$  у. е. (референтные значения  $2,47 \pm 0,65$  у. е.). Показатели ИСВО у пациентов старше и младше 18 лет соответственно составили  $16,58 \pm 8,06$  и  $15,65 \pm 3,75$  у. е. (референтные значения  $< 0,86$  у. е.). Для подтверждения диагноза осложнённого течения ГСО или РС (АГМ/ЭГМ) с диагностической целью были проведены КТ и МРТ с контрастированием. Средние сроки постановки диагноза АГМ/ЭГМ у взрослых пациентов колебались от 0,5 до 92 часов с момента поступления в стационар, у детей - от 0,5 до 76 часов.

Всем пациентам с АГМ/ЭГМ оказывалась междисциплинарная медицинская помощь - совместное ведение оториноларингологами и нейрохирургами с привлечением, по показаниям, других узких специалистов (невролог, клинический фармаколог, терапевт, педиатр и др.), была использована ранняя санация первичного очага инфекции (среднее ухо, околоносовые пазухи), в 57,6% случаев (n=19) – нейрохирургические оперативные вмешательства по дренированию и иссечению АГМ/ЭГМ в зависимости от локализации, объёма очага, стадии формирования капсулы. Для микробиологического исследования у всех пациентов производился забор материала из очага инфекции, кровь, при отсутствии противопоказаний к люмбальной пункции и спинномозговая жидкость. Отрицательные результаты микробиологического исследования были получены практически в половине случаев (n=54, 48,7%). Спектр выделенной микрофлоры при АГМ/ЭГМ у пациентов различных возрастных групп представлен на рисунке 2.

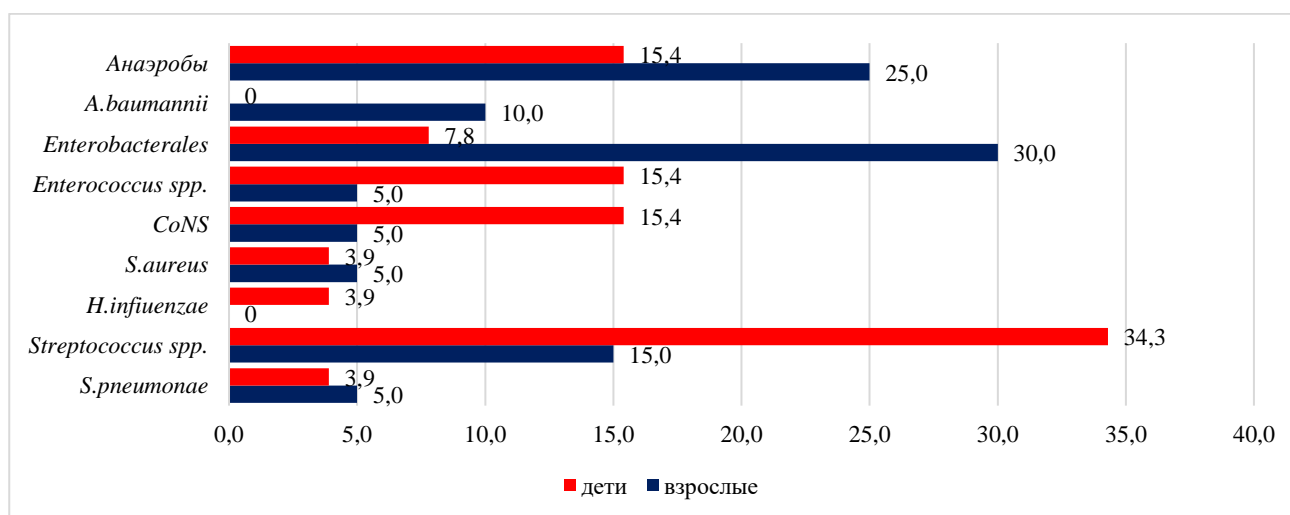
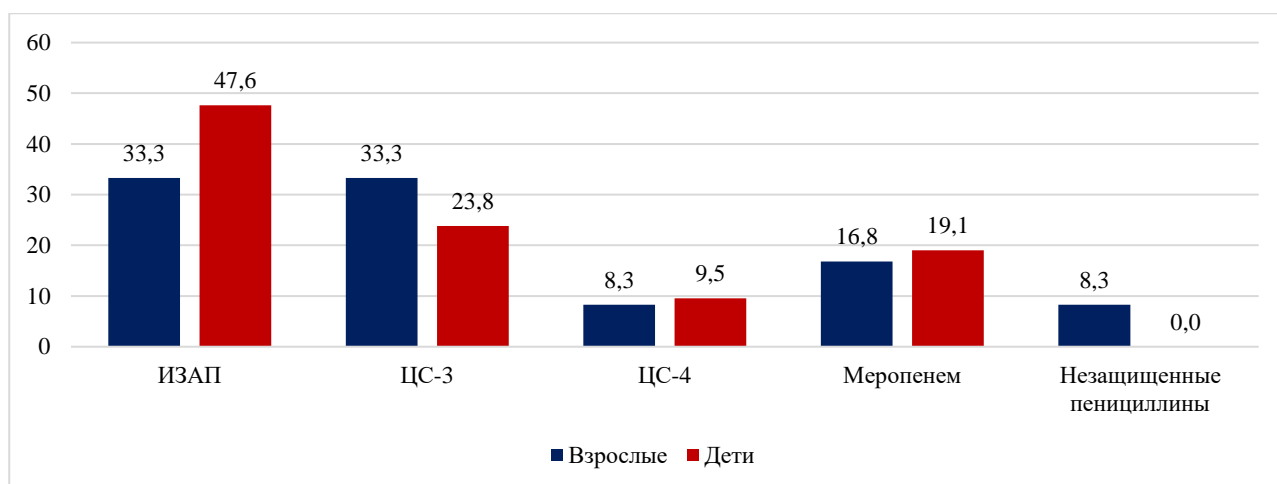


Рис. 2. Структура выделенных микроорганизмов при АГМ/ЭГМ (в %). CoNS – коагулазонегативные стафилококки. Примечание: составлено авторами по результатам данного исследования

На рисунке 2 продемонстрировано преобладание в детской популяции (n=19, 72,9%) грампозитивной микрофлоры: лидирующие позиции (38,2%) заняли *Streptococcus spp.* (*S. pyogenes*, *S. viridans*, *S. pneumoniae*), из них доля пневмококков составила всего 3,9%, вторую позицию заняли *Enterococcus spp.*, главным образом *E. faecium*, и коагулазонегативные стафилококки (*CoNS*), представленные в основном *S. saprophyticus*, т. к. изоляты *S. epidermidis*, выделенные из послеоперационной раны и являющиеся вариантом нормальной микрофлоры кожи, из проведенного анализа авторами были исключены (n=11). У взрослых пациентов в структуре выделенной микрофлоры в 40,0% случаев (n=8) выявлялась грамотрицательная микрофлора: энтеробактерии (*K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *Proteus spp.*, *E. coli*) и неферментирующие грамотрицательные бактерии (НГОб) - *A. baumannii*. Из грампозитивных микроорганизмов (35,0%, n=4) у пациентов старше 18 лет лидирующие позиции также заняли *Streptococcus spp.*, однако доля пневмококков была выше, чем у детей, составив 25,0%. Из других представителей кокковой микрофлоры с одинаковой частотой обнаруживались *CoNS*, *S. aureus* и *Enterococcus spp.* Было выявлено и преобладание у взрослых пациентов анаэробной микрофлоры, которая была представлена *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и *Clostridium spp.* Результаты анализа локальных данных по антибиотикорезистентности выделенных микроорганизмов продемонстрировали хорошую чувствительность *Streptococcus spp.* ко всем тестируемым β-лактамам антибиотикам. У пациентов старше 18 лет наиболее значимыми микроорганизмами были представители порядка *Enterobacterales*, из которых 83,3% являлись продуцентами β-лактамаз расширенного спектра (БЛРС) и проявляли устойчивость к цефалоспорином 3–4 поколений (ЦС-3-4 поколений) и ингибиторзащищенным аминопенициллинам (ИЗАП), их чувствительность к карбапенемам, амикацину и ципрофлоксацину составила 50%. Все выделенные штаммы *A. baumannii* продемонстрировали полирезистентность со 100% устойчивостью к имипенему, меропенему, амикацину, ципрофлоксацину, сульбактам-содержащим препаратам; чувствительность к котримоксазолу, полимиксину, тигециклину не определялась. Ситуация с резистентностью выделенной микрофлоры у детей была несколько иной: каждый четвертый штамм *CoNS* и *Enterococcus spp.* был устойчив соответственно к оксациллину и ампициллину при сохраненной чувствительности к ванкомицину. Все штаммы *S. aureus* характеризовались хорошей чувствительностью к тестируемым антибактериальным препаратам (АБП). Энтеробактерии, которые у пациентов детского возраста выделялись в единичных случаях, в 50% случаев были продуцентами БЛРС с устойчивостью к ЦС-3-4 поколений. САБТ при АГМ/ЭГМ является одним из основных методов оказания медицинской помощи, своевременное назначение которой существенно улучшает прогноз для пациента. Характер эмпирической САБТ при АГМ/ЭГМ представлен на рисунке 3.



*Рис. 3. Эмпирическая САБТ при АГМ/ЭГМ у пациентов различных возрастных групп.*

*ИЗАП – амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам; ЦС-3 – цефотаксим, цефтриаксон; ЦС-4 – цефепим; незащищенные пенициллины (бензилпенициллина натриевая соль). Примечание: составлено авторами по результатам данного исследования*

На рисунке 3 показано, что у взрослых пациентов в каждом третьем случае стартовали с ЦС-3 поколения, что соответствует рекомендациям по САБТ при неосложнённых формах ГСО и РС, а также отогенных и риносинусогенных ВЧО [7; 14; 15]. В педиатрической популяции практически в каждом втором случае эмпирическая САБТ начиналась с ИЗАП, что также соответствует рекомендациям оказания медицинской помощи, но только при неосложнённом течении гнойно-воспалительной патологии среднего уха и ОНП [7; 14; 15]. У пациентов различных возрастных групп практически с одинаковой частотой в качестве стартовой терапии использовали меропенем и цефепим. В единичных случаях взрослым пациентам в качестве эмпирической терапии назначали бензилпенициллина натриевую соль, ампициллин (в 2010 г.). При отсутствии положительного эффекта либо при тяжёлом состоянии пациента или высева проблемных микроорганизмов для оптимизации СПМТ в междисциплинарную команду подключался врач - клинический фармаколог с проведением корректирующих мероприятий по смене САБТ в 50,0% (n=6) у взрослых и в 71,4% случаев (n=15) у детей, средние сроки коррекции терапии у пациентов различных возрастных групп были сопоставимы и соответственно составили  $1,83 \pm 0,75$  и  $1,67 \pm 1,11$  суток. У пациентов старше 18 лет в качестве коррекции в каждом втором случае назначался меропенем, в каждом третьем (33,3%) – комбинация ЦС-3 поколения с метронидазолом, в единичных случаях (16,7%) – цефепим с метронидазолом; по результатам микробиологического исследования в 16,7% случаев терапия усиливалась фторхинолонами (ципрофлоксацин) или аминогликозидами (амикацин). У пациентов же детского возраста в качестве САБТ чаще (73,33%) использовался меропенем, в остальных случаях (26,7%) – сочетание цефепима с

метронидазолом, практически в каждом четвёртом случае (23,8%) с учётом выделенной микрофлоры терапию усиливали ванкомицином или линезолидом. Средняя продолжительность САБТ у взрослых пациентов составила  $20,67 \pm 10,54$  дня, у детей -  $20,57 \pm 9,23$  дня. На фоне оказания медицинской помощи практически в каждом шестом случае (16,7%) у пациентов старше 18 лет наблюдались летальные исходы. У 1 пациента (8,3%) развились стойкие неврологические нарушения, включая сенсомоторную афазию, дисфонию и дисграфию, что потребовало необходимость привлечения к оказанию медицинской помощи невролога, логопеда. В педиатрической группе летальные случаи не регистрировались, однако у 3 детей (14,3%) сформировался гидроцефальный синдром, требующий нейрохирургической коррекции (установка шунтирующих систем), с такой же частотой (14,3%,  $n=3$ ) развивались дисфункции черепно-мозговых нервов (лицевого, глазодвигательного, тройничного), что требовало подключения к терапии таких пациентов неврологической службы.

АГМ/ЭГМ являются тяжёлыми осложнениями ГСО и РС, которые характеризуются высокими показателями летальности (9-61%) [10; 16; 17]. При благоприятных исходах у 70% выживших пациентов формируются эпилепсия (11-48%) и неврологический дефицит, включая афазию, дисфагию, нарушение функции зрения, атаксию, гемипарез, повреждение лицевого нерва [2; 10]. В детской популяции доля летальных исходов при отогенных АГМ может составлять 10-50%, при субдуральной ЭГМ – 17-50% [9]. В исследовании Konar S. et al. неблагоприятные исходы у детей при ЭГМ наблюдались в 17,1% случаев, из них летальность составила 10,7% [18]. Существенный вклад в снижение рисков развития неблагоприятных исходов у пациентов с АГМ/ЭГМ вносят своевременная диагностика, полный объём оказания медицинской помощи с привлечением междисциплинарных бригад, включая оперативные вмешательства и эффективную САБТ. Одними из ранних маркеров верификации гнойно-воспалительной патологии являются показатели ИГИ, которые в настоящее время широко используются в клинической практике благодаря своей простоте, эффективности и доступности, так как рассчитываются на основании показателей ОАК, являющегося одним из компонентов оказания медицинской помощи в рамках обязательного медицинского страхования. В многочисленных исследованиях было показано, что повышение таких индексов, как ИСНЛ и ИСВО, является не только маркером тяжёлого течения инфекционно-воспалительного процесса различной локализации, но и ранним предиктором развития летального исхода [19; 20].

САБТ является одним из основных методов лечения пациентов с данной патологией, а при АГМ небольшого размера (менее 2,5 см в диаметре) либо при невозможности проведения хирургического вмешательства (глубокое расположение, множественный характер, сочетание с менингитом, венитрикулитом, тяжесть состояния пациента и др.) зачастую является

единственным методом оказания медицинской помощи [21-23]. В исследовании Kanu O. O. et al. продемонстрирована возможность проведения только консервативной терапии при АГМ у детей в каждом пятом случае (20,2%) [21]. Возможность консервативной терапии, без нейрохирургических вмешательств, рассматривается и в работе Raineau M. et al., посвящённой изучению тактики ведения детей с ЭГМ отогенной или риносинусогенной этиологии [22]. Однако эффективность САБТ во многом зависит и от характера этиологически значимой микрофлоры, и от уровня ее резистентности к АБП. К сожалению, в большинстве случаев диагностический поиск этиологического фактора затруднён ввиду не только сложностей при заборе биологического материала из абсцесса и наличия в определённых ситуациях противопоказаний для люмбальной пункции, но и позднего получения результатов данного исследования, а также высокой доли вероятности получения отрицательных результатов. По данным различных авторов, частота отрицательных результатов микробиологического исследования материала из очага инфекции может варьировать от 7 до 56% [10; 21; 24], что наблюдалось и в данном исследовании. Все это для оптимизации СПМТ требует знаний структуры возможных возбудителей данной патологии, которая характеризуется значительным многообразием. По данным ряда авторов, при АГМ/ЭГМ этиологическими факторами являются не только классические возбудители инфекций среднего уха и ОНП, такие как *S. pneumoniae*, *S. aureus*, но и стрептококки ротоглоточной области (*S. anginosus*, *S. milleri* и *S. intermedius*). По данным Darlow C. A. et al., высева *S. milleri* ассоциировался с наличием АГМ более крупных размеров (медиана размера поперечного сечения абсцесса 930 мм<sup>3</sup> для данного микроорганизма в сравнении со 190 мм<sup>3</sup> для других возбудителей;  $p = 0,0005$ ), что, по мнению авторов, связано с наличием у *S. milleri* специфических факторов вирулентности, в частности таких ферментов, как сиалидаза, гиалуронидаза, фибринолизин, расщепляющих ткани макроорганизма [11]. Отмечена возрастающая роль в развитии отогенных и риносинусогенных АГМ/ЭГМ энтеробактерий, с преобладанием *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* [5; 18; 25]. В исследовании Campioli C. et al. отмечено, что неблагоприятные результаты у оперированных пациентов были достоверно выше на фоне высева грамотрицательных микроорганизмов, в сравнении с кокковой микрофлорой (44,1% и 22,4% соответственно,  $p = 0,01$ ) [25]. Отмечена немаловажная роль в развитии АГМ/ЭГМ и анаэробной флоры, особенно при хроническом течении РС и ГСО, что и наблюдалось в данном исследовании у взрослых пациентов. Однако, по мнению Darlow C. A. et al., реальная частота высева анаэробной микрофлоры при АГМ низка, что связано в том числе и с трудностями культивирования анаэробов, особенно при нарушении сроков доставки материала в лаборатории для микробиологического исследования [21]. В работе Sobo F. показано, что при АГМ, в том числе и отогенной этиологии, в 11,5% случаев выделяется монокультура,

представленная только анаэробными микроорганизмами: бактероиды (43,4%), грампозитивные анаэробные кокки (35,1%), реже (13%) – фузобактерии [11]. Структура микрофлоры, полученная авторами данного исследования, соответствовала результатам, описанным в литературе. Снижение роли *S. pneumoniae* в развитии осложнений воспалительной патологии среднего уха и ОНП у пациентов детского возраста, вероятно, связано с внедрением в Национальный календарь профилактических прививок с 2014 г. обязательной вакцинации против пневмококковой инфекции у детей [26]. Преобладание доли грамотригативных микроорганизмов у взрослых пациентов, возможно, объясняется наличием в большинстве случаев сопутствующей патологии (заболевания сердечно-сосудистой системы, цирроз печени, сахарный диабет, онкопатология), которые, по мнению Mitchell E. et al., являются независимыми факторами риска развития тяжёлых гнойно-воспалительных процессов, вызванных грамотригативной микрофлорой. Авторы считают, что развивающиеся при хронической патологии провоспалительные, проокислительные и прокоагуляционные процессы способствуют нарушению целостности эндотелия кровеносных сосудов, что увеличивает вероятность транслокации микрофлоры в системный кровоток не только из очагов хронической инфекции, но и из естественных резервуаров (желудочно-кишечный тракт) [27].

Выбор САБТ при АГМ/ЭГМ должен основываться в том числе и на локальных данных чувствительности этиологически значимой микрофлоры к АБП. Полученные в ходе данного исследования результаты по антибиотикорезистентности несколько отличались от показателей Методического верификационного центра по вопросам антимикробной резистентности - референс-центра по клинической фармакологии (МВЦ), функционирующего на базе НИИ антимикробной химиотерапии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет». Согласно результатам, опубликованным МВЦ, резистентность штаммов *S. pneumoniae*, выделенных из биологического материала верхних дыхательных путей (ВДП), ЦНС, глаз и придатков глаза, за период 2002-2021 гг., была выше полученных авторами данного исследования результатов и колебалась от 13,9-18,3% - к пенициллинам до 23,9-27,3% - к макролидным антибиотикам. Устойчивость стафилококков и энтерококков, выделенных у пациентов с АГМ/ЭГМ в исследовании, была ниже данных МВЦ, согласно которым, резистентность *CoNS* составила от 0,0% к ванкомицину до 62,0% - к цефокситину, *Enterococcus spp.* - от 6,0% - к ванкомицину до 58,4% - к гентамицину [28]. При сравнении полученных авторами данного исследования результатов устойчивости представителей порядка *Enterobacterales* у взрослых пациентов (в 83,3% случаев - продуценты БЛРС с резистентностью к ЦС 3–4 поколений и ИЗАП и в каждом втором случае - к карбапенемам) с показателями аналитического отчёта МВЦ продемонстрированы более высокие уровни

резистентности к имипенему, меропенему, к ЦС-3-4 поколений, ИЗАП и практически сопоставимые данные по резистентности к ципрофлоксацину и более низкие – к амикацину. В детской популяции уровень устойчивости энтеробактерий (единичные случаи) к ЦС-3-4 поколений и ИЗАП был сопоставим со средними данными по Российской Федерации [28]. Изолятов энтеробактерий, резистентных к карбапенемам, амикацину, ципрофлоксацину в группе пациентов младше 18 лет в данном исследовании выявлено не было. Показатели устойчивости *A. baumannii* к тестируемым АБП (имипенем, меропенем, амикацин, ципрофлоксацин) были несколько выше данных МВЦ [28].

Успех САБТ при АГМ/ЭГМ зависит и от фармакокинетических характеристик используемых АБП, в частности от их способности проникать через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) для создания необходимых бактерицидных концентраций в тканях ЦНС. При АГМ/ЭГМ системные АБП демонстрируют высокую эффективность только на стадии раннего и позднего церебрита. Однако в стадии формирования капсулы их активность существенно снижается из-за невозможности создания в полости абсцесса адекватных терапевтических концентраций (плохое проникновение в очаг инфекции, кислая среда содержимого абсцесса, ферментативная инактивация) [8; 29; 30]. Согласно литературным данным, в большинстве случаев при отогенных и риносинусогенных ВЧО в качестве эмпирической САБТ используются ЦС-3-4 поколений (цефтриаксон, цефотаксим, цефепим), характеризующиеся не только высокой активностью в отношении стрептококков и «диких» штаммов энтеробактерий у пациентов без коморбидной патологии, но и хорошими фармакокинетическими характеристиками. Для подавления анаэробной микрофлоры, играющей значительную роль в развитии АГМ/ЭГМ, их комбинируют с метронидазолом, что и наблюдалось в данном исследовании у взрослых пациентов [16; 22; 31]. Меропенем, по мнению большинства авторов, является препаратом второй линии при лечении гнойно-воспалительной патологии ЦНС, в том числе отогенной и риносинусогенной этиологии, который используется при отсутствии эффекта от эмпирической САБТ либо по результатам микробиологического исследования [11; 21; 32]. В обзоре литературы Haddad N. et al. отмечены не только минимальные риски нейротоксичности и просудорожная активность у меропенема среди всех  $\beta$ -лактамовых антибиотиков, но и наличие у этого препарата выраженного постантибиотического эффекта, что увеличивает его эффективность и безопасность [30]. Рост частоты инфекций, в том числе и ЦНС, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами энтеробактерий, по мнению Американского общества по инфекционным болезням, переводит карбапенемы из разряда препаратов резерва в средства первого выбора [33]. Всё это указывает на возможность использования меропенема в качестве эмпирической терапии при отогенных и риносинусогенных АГМ/ЭГМ, особенно у пациентов

с коморбидной патологией. В обзоре Ортенберга Э. А. и соавт. отмечена неоднозначная роль ванкомицина при высеве *MRSA* или ампициллин-резистентных штаммов *Enterococcus spp.* при АГМ/ЭГМ ввиду вариабельности проникновения данного препарата через ГЭБ [32]. Однако большинство авторов указывает на возможность применения ванкомицина не только при стафилококковой или энтерококковой этиологии патологического процесса, но и при высокой вероятности или высева из биологического материала цефалоспорин-резистентных штаммов *S. pneumoniae* [8; 21; 22]. Кроме этого, в литературном обзоре Haddad N. et al. было продемонстрировано, что проникновение ванкомицина через ГЭБ увеличивается при воспалении мозговых оболочек или вентрикулите, а также после нейрохирургических вмешательств и отсутствие прямой взаимосвязи между уровнем его концентрации в ЦНС и его антимикробной активностью [30]. Всё это позволяет рассматривать возможность применения ванкомицина в составе комбинированной САБТ АГМ/ЭГМ при подозрении или наличии проблемной кокковой микрофлоры, что наблюдалось в данном исследовании преимущественно у пациентов детского возраста. При выборе системных АБП, проявляющих активность в отношении грамотрицательной микрофлоры и используемых, главным образом, для усиления эффекта  $\beta$ -лактамов АБП, в терапии АГМ/ЭГМ предпочтение необходимо отдавать фторхинолонам (у детей назначение off-label) перед аминогликозидами, т. к. проникновение последних через ГЭБ очень незначительно, даже при воспалении мозговых оболочек, а узкий терапевтический диапазон увеличивает вероятность их токсичности при попытках использовать максимальные дозировки [29; 30]. Согласно литературным данным, средняя продолжительность САБТ при АГМ составляет от 3-4 недель (при удалении абсцесса с капсулой) до 6–8 недель (без оперативного вмешательства), однако оптимальная продолжительность САБТ до настоящего времени не определена [2; 10; 18]. В ретроспективном обзоре Evans T. J. et al. средняя продолжительность СПМТ при АГМ составила 32 дня (межквартильный диапазон 22–44 дня) [17], что было выше, чем показатели, полученные авторами данного исследования. Уровень летальности у взрослых пациентов в исследовании соответствовал литературным данным [10; 16; 17]. С целью минимизации неблагоприятных исходов и повышения качества оказания медицинской помощи при отогенных и риносинусогенных АГМ/ЭГМ большинством авторов подчёркивается необходимость применения комплексных лечебно-диагностических мероприятий, включая междисциплинарный подход, с привлечением смежных специалистов (оториноларинголог, нейрохирург, невролог, клинический фармаколог, по показаниям офтальмолог, терапевт, педиатр), что и наблюдалось в данном исследовании [1; 8; 9].

**Заключение.** Своевременность оказания медицинской помощи при АГМ/ЭГМ с привлечением мультидисциплинарной бригады, учёт локальной структуры этиологически

значимой микрофлоры, уровня её резистентности, а также фармакокинетических характеристик системных АБП позволяют повысить эффективность терапии данной категории пациентов.

### Список литературы

1. Кривопапов А. А., Щербук А. Ю., Щербук Ю. А., Янов Ю. К. Внутричерепные гнойно-воспалительные осложнения острых и хронических заболеваний уха, носа и околоносовых пазух. Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи. Санкт-Петербург: ИМЖ-СПБ, 2018. 234 с. ISBN: 978-5-990975-6-0.
2. Duarte M. J., Kozin E. D., Barshak M. B., Reinshagen K., Knoll R. M., Abdullah K. G., Welling D. B., Jung D. H. Otogenic brain abscesses: A systematic review // *Laryngoscope Investigative Otolaryngology*. 2018. Vol. 3. Is. 3. P. 198-208. DOI: 10.1002/lio2.150.
3. Song Z., Liu W., Wang N., Fu Y., Li Z., Wang C., Sun Y. Clinical analysis of 11 cases of otogenic intracranial complications treated by multidisciplinary collaboration // *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2023. Vol. 37. Is. 10. P. 819-824. DOI: 10.13201/j.issn.2096-7993.2023.10.011.
4. Almagadam B. S., Tamomh A. G., Ibrahim M. K., Ahmed E. B., Elsieid H. H. Etiology, pathology and diagnosis of brain abscess -Review article // *Academia Journal of Microbiology Research*. 2020. Vol. 8. Is. 10. P. 027-031. DOI: 10.15413/ajmr.2020.0821.
5. Angelo S. J., Anderson M. G., Sutter P. A., Halloran P. J., Kavanagh K. R., Paro M. R., Martin J.E., Bookland M. J., Michelow I. C., Hersh D. S. Changes in the epidemiology of pediatric sinogenic and otogenic intracranial infections during the COVID-19 pandemic: a single-institution study // *J Neurosurg Pediatr*. 2023. Vol. 32. Is. 2. P. 231-241. DOI: 10.3171/2023.4.PEDS23130.
6. Yoon J., O'Bryan C.M., Redmond M. Intracranial Subdural Empyema – A Mini Review // *Journal of Infectiology*. 2020. Vol. 3. Is. 1. P. 1–5. DOI: 10.29245/2689-9981/2019/1.1149.
7. Козлов С. Н., Козлов Р. С. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. 3-е изд., перераб. и доп. М: ООО МИА, 2017. 400 с. ISBN: 978-5-8948-1999-0.
8. Пальчун В. Т., Гусева А. Л., Дербенева М. Л., Гусева О. А. Внутричерепные осложнения воспалительных заболеваний носа и уха: менингит и абсцессы мозга у взрослых // *Вестник оториноларингологии*. 2019. Т. 84. № 6. С. 61-68. DOI: 10.17116/otorino20198406161.
9. Богомильский М. Р. Болезни уха, горла, носа в детском возрасте: национальное руководство. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021.1072 с. ISBN: 978-5-9704-6140-2.

10. Darlow C. A., McGlashan N., Kerr R., Oakley S., Pretorius P., Jones N., Matthews P. C. Microbial aetiology of brain abscess in a UK cohort: Prominent role of *Streptococcus intermedius* // *J. Infect.* 2020. Vol. 80. Is. 6. P. 623-629. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.011.
11. Cobo F. Brain abscesses caused by anaerobic microorganisms: a systematic review // *Rev Esp Quimioter.* 2023. Vol. 36. Is. 2. P. 152-159. DOI: 10.37201/req/114.2022.
12. Панкратова Ю. С., Карпухин О. Ю. Индекс отношения нейтрофилов к лимфоцитам как показатель тяжести воспалительных осложнений // *Поволжский онкологический вестник.* 2022. Т. 13. № 2. С. 21–27.
13. Kong F., Huang J., Xu C., Huang T., Wen G., Cheng W. System inflammation response index: a novel inflammatory indicator to predict all-cause and cardiovascular disease mortality in the obese population // *Diabetology and Metabolic Syndrome.* 2023. Is. 15. P. 195. DOI: 10.1186/s13098-023-01178-8.
14. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. «Отит средний острый»: клинические рекомендации. 2024. // Министерство здравоохранения. URL:<https://cr.minzdrav.gov.ru/> (дата обращения: 12.01.2026).
15. Российская Федерация. Министерство здравоохранения. «Острый синусит»: клинические рекомендации. 2024 // Министерство здравоохранения. URL: <https://cr.minzdrav.gov.ru/> (дата обращения: 12.01.2026).
16. Bodilsen J., Eriksen E. M., Nielsen M. D., Duerlund L. S., Mariager T., Nielsen H., Brouwer M. C. Clinical features and outcome of brain abscess after introduction of CT and MRI: A meta-analysis // *J. Infect.* 2025. Vol. 90. Is. 2. P. 106394. DOI: 10.1016/j.jinf.2024.106394.
17. Evans T. J., Jawad S., Kalyal N., Nadarajah A., Amarouche M., Stapleton S., Ward C. Breathnach A. Retrospective review of the epidemiology, microbiology, management and outcomes of intra-cranial abscesses at a neurosurgical tertiary referral centre, 2018-2020 // *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2022. Vol. 21. Is. 1. P. 58. DOI: 10.1186/s12941-022-00550-2.
18. Konar S., Gohil D., Shukla D., Sadashiva N., Uppar A., Bhat D. I., Srinivas D., Arimappamagan A., Bhagavatula I. Predictors of outcome of subdural empyema in children // *Neurosurgical Focus.* 2019. Vol. 47. Is. 2. P. E17. DOI: 10.3171/2019.5.FOCUS19268.
19. Schupp T., Weidner K., Rusnak J., Jawhar S., Forner J., Dulatahu F., Brück L.M., Dudda J., Hoffmann U., Abba M. L., Kittel M., Bertsch T., Akin I., Behnes M. The Neutrophil-to-Lymphocyte-Ratio as Diagnostic and Prognostic Tool in Sepsis and Septic Shock // *Clin Lab.* 2023. Vol. 69. Is. 5. P. 912-924. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2022.220812.
20. Tang J., Zhong Z., Nijati M., Wu C. Systemic inflammation response index as a prognostic factor for patients with sepsis-associated acute kidney injury: a retrospective observational study // *J. Int Med Res.* 2024. Vol. 52. Is. 3. P. 1–14. DOI: 10.1177/03000605241235758.

21. Kanu O.O., Ojo O., Esezobor C., Bankole O., Olatosi J., Ogunleye E., Asoegwu C., Eghosa M., Adebayo B., Oladele R., Nwawolo C. Pediatric brain abscess - etiology, management challenges and outcome in Lagos Nigeria // *Surg Neurol Int.* 2021. Vol. 8. Is. 12. P. 592. DOI: 10.25259/SNI\_605\_2021.
22. Raineau M., Crowe A. M., Beccaria K., Luscan R., Simon F., Roux C. J., Ferroni A., Kossorotoff M., Harroche A., Castelle M., Gatbois E., Bourgeois M., Roy M., Blanot S. Pediatric intracranial empyema complicating otogenic and sinogenic infection // *Int J. Pediatr Otorhinolaryngol.* 2024. Is. 177. P. 111860. DOI: 10.1016/j.ijporl.2024.111860.
23. Brouwer M. C., Tunkel A. R., McKhann G. M., van de Beek D. Brain abscess // *N. Engl J. Med.* 2014. Vol. 371. Is. 5. P. 447-456. DOI: 10.1056/NEJMra1301635.
24. Massimi L., Cinalli G., Frassanito P., Arcangeli V., Auer C., Baro V., Bartoli A., Bianchi F., Dietvorst S., Di Rocco F., Gallo P., Giordano F., Hinojosa J., Iglesias S., Jecko V., Kahilogullari G., Knerlich-Lukoschus F., Laera R., Locatelli D., Luglietto D., Luzi M., Messing-Jünger M., Mura R., Ragazzi P., Riffaud L., Roth J., Sagarrabay A., Pinheiro M. S., Spazzapan P., Spennato P., Syrmos N., Talamonti G., Valentini L., Van Veelen M. L., Zucchelli M., Tamburrini G. Intracranial complications of sinogenic and otogenic infections in children: an ESPN survey on their occurrence in the pre-COVID and post-COVID era // *Childs Nerv Syst.* 2024. Vol. 40. Is. 4. P. 1221-1237. DOI: 10.1007/s00381-024-06332-9.
25. Campioli C. C., Castillo Almeida N. E., O'Horo J. C., Wilson W. R., Cano E., DeSimone D. C., Baddour L. M., Sohail M. R. Diagnosis, management, and outcomes of brain abscess due to gram-negative versus gram-positive bacteria // *Int. J. Infect Dis.* 2022. Is. 115. P. 189-194. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.12.322.
26. Приказ Минздрава России от 31.01.2011 N 51н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям". URL: [https://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_111095](https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_111095) (дата обращения: 12.01.2026).
27. Mitchell E., Pearce M. S., Roberts A. Gram-negative bloodstream infections and sepsis: risk factors, screening tools and surveillance // *British Medical Bulletin.* 2019. Vol. 132. Is. 1. DOI: 10.1093/bmb/ldz033.
28. Состояние антибиотикорезистентности бактериальных возбудителей инфекций в Российской Федерации. 2024 год: Аналитический отчет // Методический верификационный центр по вопросам антимикробной резистентности - референс-центр по клинической фармакологии Министерства Здравоохранения Российской Федерации. 110 с.

29. Горбачев В. И., Брагина Н. В. Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога реаниматолога. Обзор литературы. Часть 1 // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. 2020. № 3. С. 35–45. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-35-45.
30. Haddad N., Carr M., Balian S., Lannin J., Kim Y., Toth C., Jarvis J. The Blood-Brain Barrier and Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Optimization of Antibiotics for the Treatment of Central Nervous System Infections in Adults // *Antibiotics (Basel)*. 2022. Vol. 11. Is. 12. P. 1843. DOI: 10.3390/antibiotics11121843.
31. Bodilsen J., D'Alessandris Q. G., Humphreys H., Iro M. A., Klein M., Last K., Montesinos I. L., Pagliano P., Sipahi O. R., San-Juan R., Tattevin P., Thurnher M., de J Treviño-Rangel R., Brouwer M. C.; ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB). European society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases guidelines on diagnosis and treatment of brain abscess in children and adults // *Clin Microbiol Infect*. 2024. Vol. 30. Is. 1. P. 66-89. DOI: 10.1016/j.cmi.2023.08.016.
32. Ортенберг Э. А., Вешкурцева И. М. Интракраниальные абсцессы: некоторые клинико-фармакологические аспекты мультидисциплинарного подхода // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2025. Т. 27. № 1. С. 27-32. DOI: 10.36488/смач.2025.1.27-32/
33. Tamma P.D., Heil E.L., Justo J.A., Mathers A.J., Satlin M.J., Bonomo R.A. Infectious Diseases Society of America 2024 Guidance on the Treatment of Antimicrobial-Resistant Gram-Negative Infections // *Clin Infect Dis*. 2024. DOI: 10.1093/cid/ciae403.

**Конфликт интересов:** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest:** The authors declare that there is no conflict of interest.

**Финансирование:** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

**Financing:** The research was performed without external funding.