

1. Rawlinson A., Kitchingyam N., Haert C. et al. Mechanisms of reducing postoperative pain, nausea and vomiting: a systematic review of current techniques. *Evid. Based Med.* 2012; 17 (3): 75—80.
2. Apfel C.C., Heidrich F.M., Jukar-Rao S. et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br. J. Anaesth.* 2012; 109 (5): 742—53.
3. Banerjee A., Stocche R.M., Angle P., Halpern S.H. Preload or co-load for spinal anesthesia for elective Cesarean delivery: a meta-analysis. *Can. J. Anesth. Can. Anesth.* 2010; 57: 24—31.
4. Griffith J.D., Gyte G.M., Paramjathy S. et al. Interventions for preventing nausea and vomiting in women undergoing regional anaesthesia for Caesarian section. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 12(9): CD007579. Doi: 10.1002/14651858. CD007579. pub. 2.
5. Balki M., Carvalho J.C.A. Intraoperative nausea and vomiting during cesarean section under regional anesthesia. *Int. J. Obstet. Anesth.* 2005; 14: 230—41.
6. Mercier F.J. Fluid loading for Cesarean delivery under spinal anesthesia: Have we studied all the options? *Anesth. & Analg.* 2011; 113 (4): 677—80.
7. Ure D., James K.S., McNeill M. Nausea and vomiting during Cesarean section under spinal anaesthesia. *Anaesthesia.* 1999; 54: 913.
8. Kar G.S., Ali S.M., Stacey R.G.W., Santsoon G. Nausea and vomiting during Cesarean section. *Anaesthesia.* 1999; 54: 1021—2.

Поступила 29.06.13

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2014

УДК 617-089-06:616-002.3-022:579.841-08

Н.С. Богомолова, Л.В. Большаков, С.М. Кузнецова

ПРОБЛЕМА ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ АЦИНЕТОБАКТЕР

ФГБУ РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН, Москва

Проанализирована частота, динамика выделения и резистентность к антибиотикам штаммов *Acinetobacter spp.* разной видовой принадлежности. В исследование включали штаммы, выделенные у больных с клиническими проявлениями инфекционно-воспалительных осложнений, оперированных в 2010—2012 гг. Всего было выделено и изучено 137 штаммов *Acinetobacter spp.*, доля которых в общем количестве выделенных в 2010, 2011 и 2012 гг. штаммов составляла 2,3, 3 и 3,4% соответственно. В спектре неферментирующих грамотрицательных бактерий, выделенных в этот период, отмечалось снижение доли штаммов *P. aeruginosa* в 1,2 раза и повышение доли *Acinetobacter baumannii* практически в 2—2,5 раза. Сравнение показателя частоты выделения *Acinetobacter spp.* за 8-летний период наблюдения (2006—2012) свидетельствует о несущественных его колебаниях, вместе с тем доля *Acinetobacter spp.* среди неферментирующих грамотрицательных бактерий, которая в 2010 г. составляла 19,6% и в 2011 г. 18,4%, в 2012 г. увеличилась в 1,5 раза, составив 29%. В 2012 г. отмечено резкое повышение частоты выделения *A. baumannii* в гемокультуре, которые определялись в ассоциации с другими условно-патогенными микроорганизмами. Изучение чувствительности штаммов *Acinetobacter spp.* к 10 антибиотикам показало, что наиболее активными в отношении *A. baumannii* и *A. calcoaceticus* являются полимиксины В и Е (колистин). К ним сохраняют чувствительность 85—95% штаммов; к тигециклину были чувствительны 60—88,9% штаммов *A. baumannii*, 66,7—81,8% *A. calcoaceticus* и 66,6% *Acinetobacter* других видов. Близким по активности к тигециклину в отношении *A. baumannii* был диоксидин (66,7—80% чувствительных). Среди штаммов *A. calcoaceticus* чувствительными к диоксидину были 85—100% штаммов. Что касается чувствительности к карбапенемам, то наблюдается четкая тенденция снижения приблизительно в 2 раза чувствительности к ним штаммов *A. baumannii*, при этом количество чувствительных к меропенему в 2012 г. составило 21,4% штаммов, а к имипенему — 16,7%. Все изученные штаммы *A. lwoffii* и *A. haemolyticus* сохраняли чувствительность к карбапенемам. К амикацину в 2012 г. были чувствительны 23,8% штаммов *A. baumannii*, 50% штаммов *A. calcoaceticus* и нечувствительны штаммы *A. lwoffii* и *A. haemolyticus*. К цефоперазону/сульбактаму были чувствительны 31,3 и 50% штаммов *A. baumannii* и *A. calcoaceticus* соответственно; к пиперациллину/сульбактаму — 5,3% штаммов *A. baumannii* и 15,8% *A. calcoaceticus*, к гентамицину — 12,5% штаммов *A. baumannii*, 45,5% неидентифицированных видов *Acinetobacter* и 0% штаммов *A. lwoffii* и *A. haemolyticus*. Оценивая ситуацию с резистентностью нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.* к современным антибиотикам, мы придерживаемся следующей тактики. При лечении инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.*, препаратами выбора являются полимиксины (в монотерапии или комбинации с гликопептидами), диоксидин и тигециклин в комбинации с карбапенемами или цефоперазоном/сульбактамом.

Ключевые слова: нозокомиальные инфекции, *Acinetobacter spp.*, резистентность к антибиотикам

PROBLEM OF TREATMENT FOR PYO-INFLAMMATORY COMPLICATIONS CAUSED BY ACINETOBACTER

Bogomolova N.S., Bolshakov L.V., Kuznetsova S.M.

Petrovsky National Research Center of Surgery of the Russian Academy of Medical Science, Moscow, Russia

The article deals with analysis of a detection frequency and antibacterial treatment resistance of *Acinetobacter spp.* of different species affiliation. Strains of bacteria detected in patients with pyo-inflammatory complications after surgeries (period from 2010 to 2012) were involved in the study. 137 strains of *Acinetobacter spp.* were detected and studied. Fraction of *Acinetobacter spp.* in 2010, 2011 and 2012 was 2.3, 3 and 3.4% respectively. Fraction of *P.aeruginosa* in all non-fermentative Gram-negative bacteria (NFGNB) decreased by 120% and fraction of *Acinetobacter spp.* increased by 200-250%. *Acinetobacter spp.* detection frequency was not significantly changed in the period from 2006 to 2012. However the fraction of *Acinetobacter spp.* in NFGNB increased by 150% and was 29% in 2012. Detection frequency of *A.baumannii* sharply increased in 2012. A study of antibacterial treatment resistance of *Acinetobacter spp.* (10 antibacterial medicines) showed that Polymyxin B and E (Colistin) was the most effective medicine for *A.baumannii* and *A.calcoaceticus* infection. 85-95% of *Acinetobacter spp.* strains kept sensitivity to this antibacterial medicine. 66-88.9% of *A.baumannii* strains, 66.7-81.8%

of *A. calcoaceticus* and 66.6% of other *Acinetobacter* spp. were sensitive to Tigecycline. Dioxidine effectiveness was close to Tigecycline in 66.7–80% of *A. baumannii* strains. 85–100% of *A. calcoaceticus* strains were sensitive to Dioxidine. There is a trend of decreasing of *A. baumannii* sensitivity to Carbapenems by 200%. Fraction of strains sensitive to Meropenem and Imipenem in 2012 was 21.4% and 16.7% respectively. All studied strains of *A. lwoffii* and *A. haemolyticus* kept sensitivity to Carbapenems. In 2012 23.8% of *A. baumannii* and 50% of *A. calcoaceticus* strains were sensitive to Amikacin, meanwhile *A. lwoffii* and *A. haemolyticus* were not sensitive to this medicine. 31.3% of *A. baumannii* and 50% of *A. calcoaceticus* strains were sensitive to Cefazidime/Sulbactam. 5.3% of *A. baumannii* and 15.8% of *A. calcoaceticus* strains were sensitive to Piperacillin/Sulbactam. Gentamicin effectiveness was fixed in 12.5% of *A. baumannii* and 45.5% of unidentified *Acinetobacter* strains. Gentamicin was not effective against *A. lwoffii* and *A. haemolyticus*. Thus Polymyxins (in monotherapy or in combination with glycopeptides), Dioxidine and Tigecycline in combination with Carbapenems or Cefazidime/Sulbactam are to be drugs of choice in treatment for pyo-inflammatory complications caused by *Acinetobacter* spp.

Key words nosocomial infections, *Acinetobacter* spp., antibacterial treatment resistance

В больницы среде обитают различные виды микроорганизмов, природно-устойчивых или обладающих приобретенной резистентностью как к давно применяемым, так и новым антибиотикам. Подавляющее большинство внутрибольничных инфекций развивается вследствие инфицирования пациентов госпитальными штаммами. И хотя этиологический профиль таких инфекций порой несколько различается в зависимости от специфики стационара или его отделений, наиболее часто такие штаммы выделяют от больных, находящихся в ОРИТ и в раннем послеоперационном периоде. Известно, что в развитых странах нозокомиальная инфекция диагностируется у 5–10% госпитализированных пациентов [1], причем общим для них является то, что 90% имеют бактериальное происхождение, а грибковые, вирусные возбудители и простейшие встречаются значительно реже. В последние годы процентное соотношение между грамположительными и грамотрицательными возбудителями периодически меняется, что в немалой степени зависит от стратегии и тактики антибиотикотерапии (АБТ) в конкретном стационаре, области и регионе. И если проблема первых решается довольно успешно за счет внедрения в медицинскую практику новых препаратов, высокоактивных в отношении грамположительных кокков, то борьба с множественно-резистентными грамотрицательными бактериями, занимающими в этиологической структуре нозокомиальных инфекций в ОРИТ 1-е место, является труднейшей задачей.

Наиболее актуальны из них представители семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие грамотрицательные бактерии (НФГБ). Среди последних наибольшую этиологическую значимость представляют *Pseudomonas* spp. и *Acinetobacter* spp.

Род *Acinetobacter* характеризуется гетерогенностью и содержит 31 генетический вид, из них 17 видам даны названия, среди них: *A. baumannii*, *A. calcoaceticus*, *A. haemolyticus*, *A. johnsonii*, *A. junii*, *A. lwoffii* и др. [2–4]. Большинство клинически значимых видов *Acinetobacter* принадлежит к близкородственным генотипам — 2 (*A. baumannii*), 3 и 13 TU, которые имеют высокое фенотипическое сходство и обычно рассматриваются совместно с генотипом 1 (*A. calcoaceticus*) в так называемом *A. calcoaceticus* — *A. baumannii* (Acб)-комплексе [5]. От больных чаще всего выделяются штаммы *A. baumannii*, значительно реже — *A. calcoaceticus*; остальные виды составляют 8–20% в общем видовом спектре *Acinetobacter* [2].

Представители *Acinetobacter* spp. характеризуются природной устойчивостью к большинству антибактериальных препаратов (АБП), зависящей (в числе прочих факторов) от источника выделения и видовой принадлежности. Так, штаммы, полученные от больных, более устойчивы, чем изолированные от медперсонала или из объектов окружающей среды, а резистентность *A. baumannii* может быть выше в 10–20 раз (исходя, например, из величины МПК бета-лактамовых антибиотиков) по сравнению с резистентностью *A. lwoffii* [2], что подчеркивает необходимость видовой идентификации выделенного штамма *Acinetobacter*.

Представители *Acinetobacter* spp. входят в состав микрофлоры кожи здоровых лиц (у 25%), часто колонизируя между пальцами стоп и в паховой области, в рото- и носоглотке (у 7%), трахее, желудочно-кишечном (ЖКТ) и урогенитальном тракте [6]. Это позволяет относить их к малопатогенным микроорганизмам и в случае выделения от колонизированных (в отличие от инфицированных!) пациентов чаще всего не требует специфической терапии.

Однако появление у разных видов *Acinetobacter*, в частности у *A. baumannii*, ряда свойств ведет к повышению их вирулентности. Речь идет о продукции ферментов, разрушающих липиды тканей, об образовании гемолитическими штаммами токсина, вызывающего гибель и разрушение лейкоцитов, и других свойств, что в определенных условиях может привести к развитию тяжелого инфекционного процесса [2].

Микроорганизмы, относящиеся к роду *Acinetobacter*, обладают общими с другими НФГБ клинически значимыми свойствами: природной устойчивостью к большинству антибиотиков; наличием межклеточной сигнальной системы "quorum sensing" — механизма, который контролирует образование многих внеклеточных факторов патогенности, обеспечивающих бактериям преодоление защитных сил макроорганизма. Еще одно важное свойство *Acinetobacter* — это способность к образованию биопленки при контакте с различными поверхностями макроорганизма и при развитии персистирующей инфекции. Биопленка обеспечивает повышение устойчивости к антибиотикам, высокую резистентность к дезинфектантам и препятствует влиянию иммунной системы. Все это может приводить к инвазии кровеносных сосудов, диссеминации возбудителя и синдрому системного воспалительного ответа [7].

Воротами ацинетобактерной инфекции чаще всего являются дыхательные пути, раны разного происхождения, органы ЖКТ, мочевыводящие пути. При первичном развитии септического процесса немаловажную роль играют аппараты ИВЛ, внутрисосудистые катетеры, механические отсосы, системы для длительной гемофильтрации, эндотрахеальные трубки, мочевые катетеры, на которых происходит формирование микробных биопленок [8]. Наибольшую актуальность представляют полиуретановые катетеры, с чем связаны исследования по поиску ингибиторов указанных бактерий. В частности, установлено, что низкомолекулярный хитозан подавлял активность этих возбудителей нозокомиальных инфекций [9]. Штаммы *A. baumannii* могут контаминировать разнообразными растворами, в том числе некоторые дезинфектанты (фурациллин, риванол и др.).

И все-таки основным резервуаром *A. baumannii* в стационаре являются колонизированные и инфицированные больные. Распространение *A. baumannii* как колонизирующего микроорганизма является прогностически значимым для определения этиологии последующей нозокомиальной инфекции, особенно для вентиляторассоциированной пневмонии (ВАП) и в меньшей степени для инфекций кровотока. К факторам риска развития ацинетобактерных инфекций относятся: пожилой возраст, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, длительность нахождения в ОРИТ стационара, интубация трахеи, длительность использования инвазивных методов лечения, предшествующая нерациональная терапия цефалоспоринами, фторхинолонами или карбапенемами и др. [10].

Наиболее клинически значимым видом рода *Acinetobacter* является *A. baumannii*, который вызывает 2–10% всех грамотрицательных инфекций в Европе и США и до 1% всех нозокомиальных инфекций [11, 12]. В стационарах ряда городов России *A. baumannii* достигает 15,5–39,85% в спектре грамотрицательных возбудителей [13, 14]. Частота нозокомиальных инфекций, вызванных *A. baumannii*, неуклонно растет во всем мире. Если в 80-е годы прошлого столетия регистрировались лишь единичные случаи этих заболеваний (не более 1–3%), то уже с начала XXI века речь идет о широчайшем распространении этого возбудителя по всем 5 континентам земного шара. Во многих странах Европы бактерии этой группы являются причиной до 10% нозокомиальных инфекций, при этом параллельно отмечается стремительное нарастание резистентности к подавляющему большинству известных антибиотиков. Заболевания,

Информация для контакта.

Богомолова Наталья Семеновна (Bogomolova N.S.),
e-mail: domrab37@mail.ru

Таблица 1

Биоматериалы, из которых были выделены штаммы *Acinetobacter* spp. от больных, находившихся на лечении в различных отделениях РНЦХ им. Б.В. Петровского в 2010—2012 гг.

Источник выделения, отделяемое	2010 г.	2011 г.	2012 г.
	число выделенных штаммов, %		
Слизистая трахеи	16	17	17
Зев, нос	8	2	2
Бронхиальный лаваж	2	5	3
Мокрота	2	1	3
Трахеостома	—	—	2
Кровь	2	2	10
Раневое отделяемое	6	4	6
Моча	6	2	3
Ликвор	—	1	1
Плевральная жидкость	—	—	1
Центральный венозный катетер	2	2	4
Дренаж	2	1	2
Всего ...	46	37	54

вызванные этим микроорганизмом, сопровождаются высоким уровнем летальности [4, 15, 16].

Подавляющее большинство госпитальных штаммов Асб-комплекса имеет приобретенную перекрестную или ассоциированную устойчивость к АБП различных химических групп. Необходимо отметить, что 6—8 лет назад было говорит о высокой чувствительности клинических штаммов *Acinetobacter* spp. к меропенему, имипенему, цефалоспорином III—IV поколений, фторхинолонам II поколения, аминогликозидам (гентамицину, амикацину), но данные последних лет говорят о том, что таких штаммов выделяется от хирургических больных, особенно находящихся в ОРИТ, не более 20—40% [17].

В последние годы отмечается широкое распространение публикаций на данную тему, что связано с выраженным повышением частоты выделения мультирезистентных штаммов этого микроорганизма у госпитализированных больных. В частности, отмечается, что при изучении микробного пейзажа раневого отделяемого в хирургических отделениях и ОРИТ стационаров Иркутска в 2004—2010 гг. произошло значительное возрастание доли госпитальных штаммов *Acinetobacter* spp. (4—9%) в условиях реконструктивной хирургии в многопрофильном стационаре [18]; сообщается о повышении распространенности *A. baumannii* в ОРИТ стационаров Минска, где он в 2008 г. занял 3-е место среди госпитальных штаммов по частоте высеваемости [19]. Отмечается, что показатели высеваемости *Acinetobacter* spp. зафиксированы с 2004 г. до 20% в ОРИТ некоторых стационаров Москвы, что связывают с ростом применения в меропенема (С.В. Сидоренко, неопубликованные данные).

Лечение больных с ацинетобактерными инфекциями создало межконтинентальную проблему, решение ее — насущная задача исследователей и врачей. Знание этиологии госпитальных инфекций и антибиотикограмм возбудителей в каждом конкретном стационаре может внести определенный вклад в понимание рационального подхода к проведению адекватной этиотропной АБТ.

В нашу задачу входило проследить за частотой, динамикой выделения и антибиотикорезистентностью штаммов *Acinetobacter* различной видовой принадлежности, выделенных у больных РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского, поступивших на оперативное лечение, оперированных и в послеоперационном периоде за последние 3 года (2010—2012).

Материал и методы. В исследование включали штаммы *Acinetobacter* spp., выделенные от больных с клиническими проявлениями инфекционно-воспалительных осложнений в пред- и послеоперационный периоды, госпитализированных в следующие отделения центра: кардиохирургические, хирургии легких и средостения, сосудистой хирургии, микрохирургии, общей ре-

Таблица 2

Удельный вес НФГБ в общем количестве микроорганизмов, выделенных из клинического материала больных в 2010—2012 гг.

Группа микроорганизмов	2010 г.	2011 г.	2012 г.
	число изученных штаммов, %		
Весь спектр выделенных микроорганизмов	2001 (100)	1228 (100)	1601 (100)
НФГБ	235 (11,7)	201 (16,4)	186 (11,6)
<i>Acinetobacter</i> spp.	46 (2,3)	37 (3,0)	54 (3,4)

анимации, пересадки печени и почек, нейрохирургии, хирургии позвоночника.

Материалом для исследования служили кровь, мазки со слизистой трахеи и ран, моча, отделяемое бронхоальвеолярного лаважа, смыв с центрального венозного и других катетеров, отделяемое трахеостомы, плевральная жидкость, ликвор, мокрота, смывы с аппаратов ИВЛ и др. (табл. 1).

Идентификацию выделенных культур и определение их чувствительности к антибиотикам проводили на анализаторе VITEK 2 Compact (BioMerieux, Франция). Результаты определения чувствительности оценивали в соответствии с МУК 42.1890—04 и CLSI M100-S21 [20]. Умеренно резистентные и резистентные штаммы объединялись под термином "нечувствительные". О продукции бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС, ESBL) судили, исходя из показателей тест-системы AST-N022, прилагающейся к анализатору (VITEK 2 Compact BioMerieux, Франция).

Статистическую обработку осуществляли при помощи компьютерных систем Микроб-2 и Микроб-автомат.

Результаты исследований и их обсуждение. Из различного клинического материала было выделено: в 2010 г. 2001 штамм микроорганизмов (бактерий и грибов), в 2011 г. 1228 штаммов, в 2012 г. 1601 штамм, из них неферментирующих грамотрицательных бактерий (НФГБ) 235 (11,7%), 201 (16,4%) и 186 (11,6%) штаммов соответственно. Количество выделенных штаммов представителей *Acinetobacter* spp. составило 46 (2,3%), 37 (3%) и 54 (3,4%) в 2010, 2011 и 2012 гг. соответственно. Изоляты одного вида бактерий, повторно выделенные от одного больного, не учитывались (табл. 2).

Сравнение показателя частоты выделения *Acinetobacter* spp. за 8-летний период наблюдения (табл. 3) свидетельствует о несущественных его колебаниях за последние 6 лет в общем количестве выделенных от больных микроорганизмов, вместе с тем доля *Acinetobacter* spp. среди НФГБ, составлявшая в 2010 г. 19,6%, в 2011 г. 18,4%, в 2012 г. увеличилась в 1,5 раза, составив 29%.

В спектре НФГБ, выделенных в 2010, 2011 и 2012 гг., отмечается снижение доли штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в 1,2 раза и повышение доли штаммов *Acinetobacter baumannii* практически в 2—2,5 раза (табл. 4).

Наиболее часто штаммы Асб-комплекса в период 2010—2012 гг. выделялись со слизистой трахеи и из биоптатов нагноившихся послеоперационных ран у больных с послеоперационной пневмонией и нагноением в области операционного вмешательства (см. табл. 1). Необходимо отметить, что, как правило, из этих областей наряду с ацинетобактером выделялись золотистый и эпидермальный стафилококки или пиогенный стрептококк, реже синегнойная палочка, т. е. имела место полимикробная бактериальная инфекция. В монокультуре штаммы *A. baumannii* были выделены непосредственно из гемокультуры (10 штаммов), полученной от 6 кардиохирургических больных, оперированных в связи с пороками сердца, заболеваниями аорты и ее ветвей,

Таблица 3

Сравнительные данные по показателю доли *Acinetobacter* spp. (в %) в общем количестве выделенных микроорганизмов (бактерий и грибов) за 8-летний период наблюдения (2006—2012)

2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
5,8	5,1	2,3	2,6	2,3	3,0	3,4

Таблица 4

Спектр неферментирующих грамотрицательных бактерий, выделенных из различного клинического материала больных в 2010—2012 гг.

Микроорганизм	2010 г.	2011 г.	2012 г.
	число штаммов, %		
<i>Pseudomonas</i> :			
<i>aeruginosa</i>	135 (57,4)	109 (54,2)	87 (46,8)
<i>putida</i>	1 (0,4)	6 (3,0)	3 (1,6)
<i>fluorescens</i>	2 (0,8)	3 (1,5)	2 (1,1)
<i>mendocina</i>	—	1 (0,5)	—
<i>pseudoalcaligenes</i>	—	—	1 (0,5)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	16 (6,8)	25 (12,4)	15 (8,1)
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	4 (1,7)	1 (0,5)	6 (3,2)
<i>Acinetobacter</i> :			
<i>calcoaceticus</i>	19 (8,1)	7 (3,5)	2 (1,1)
<i>baumannii</i>	22 (10,3)	26 (12,9)	51 (27,4)
<i>haemolyticus</i>	3 (1,3)	1 (0,5)	1 (0,5)
<i>lwoffii</i>	1 (0,4)	3 (1,5)	—
<i>sp.</i>	1 (0,4)	—	—
<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>	6 (2,6)	6 (3,0)	5 (2,7)
<i>Aeromonas schubertii</i>	1 (0,4)	—	—
<i>Ochrobacterium anthropi</i>	3 (1,3)	—	2 (1,1)
<i>Moraxella</i> :			
<i>nonliquefaciens</i>	—	2 (1,0)	—
<i>catarrhalis</i>	1 (0,4)	—	—
<i>lacunata</i>	—	1 (0,5)	—
<i>spp.</i>	—	1 (0,5)	1 (0,5)
<i>Aeromonas</i> :			
<i>media</i>	1 (0,4)	—	1 (0,5)
<i>hydrophila</i>	—	1 (0,5)	—
<i>schubertii</i>	1 (0,4)	—	—
<i>spp.</i>	1 (0,4)	—	1 (0,7)
<i>Alcaligenes faecalis</i>	—	1 (0,5)	1 (0,7)
<i>Oligella ureolytica</i>	1 (0,4)	—	—
<i>Kingella denitrificans</i>	—	1 (0,5)	—
Другие НФГБ	15	6 (3,0)	6 (3,2)
Всего ...	235 (100)	201 (100)	186 (100)

2 больных с нейрохирургическими заболеваниями, у 1 больного с заболеванием печени и желчных путей и 1 больного проктологического профиля. В одном случае из гемокультуры был выделен штамм *A. haemolyticus*. При выделении *A. baumannii* из

крови в течение последующих 1—2 дней делались повторные посевы с целью верификации диагноза. Повторное выделение *A. baumannii* из других локусов при одновременном высеве альтернативных возбудителей (*K. pneumoniae*, *Streptococcus spp.* и др.) интерпретировано как колонизационная резистентность.

В литературе имеются противоречивые мнения о взаимосвязи между колонизацией и инфекцией, вызванной *A. baumannii*, и увеличением атрибутивной смертности [21]. Некоторые авторы считают, что ацинетобактерии являются только дополнительным маркером тяжести заболевания, а не причиной летального исхода [22]. Мы склонны присоединиться к этим авторам, исходя из нашего опыта наблюдения за больными, перенесшими сложнейшие реконструктивные операции, у которых на протяжении всего послеоперационного периода протекала тяжелая полимикробная инфекция, закончившаяся летальным исходом. Тем не менее нельзя отрицать возможность причинной связи между инфекцией, связанной с *A. baumannii*, и летальным исходом.

Анализ статистических данных по количеству развившихся гнойно-воспалительных осложнений в целом по центру показал, что уровень их относительно общего количества послеоперационных осложнений находился в пределах от 3,11 до 4,35% в 2008—2009 гг., а в последние 3 года (2010—2012) — от 3,11 до 3,45%, т. е. был без существенных колебаний. Среди послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений в 2011—2012 гг. наиболее частыми были пневмония (0,96—1,2%), нагноение послеоперационной раны (0,65—0,78%) и перитонит (0,14—0,2%) полимикробной этиологии. Отсутствие в большинстве случаев специфичности в клинической картине затрудняет проведение адекватной АБТ, а наступивший (в 4 случаях) летальный исход, даже в случае бактериемии *A. baumannii*, не всегда с достаточной доказательностью мог быть расценен как атрибутивная летальность.

Чувствительность выделенных штаммов *Acinetobacter* разной видовой принадлежности была проанализирована к 10 антибактериальным препаратам (табл. 5). Было установлено, что наиболее активными в отношении *A. baumannii* и *A. calcoaceticus* являются полимиксины В и Е (колистин). К ним сохраняют чувствительность 85—95% штаммов, в значительно меньшей степени это относится к другим видам *Acinetobacter*. К тигециклину были чувствительны 60—88,9% штаммов *A. baumannii*, 66,7—81,8% штаммов *A. calcoaceticus* и 66,6% штаммов *Acinetobacter* других видов. Близким по активности к тигециклину в отношении штаммов *A. baumannii* был диоксидин (66,7—80% чувствительных). Среди штаммов *A. calcoaceticus* чувствительными к диоксидину были 85—100% штаммов. Что касается чувствительности к карбапенемам, то наблюдается четкая тенденция снижения чувствительности к ним штаммов *A. baumannii* приблизительно в 2 раза, при этом в 2012 г. доля чувствительных к меропенему составило 21,4% штаммов, а к имипенему — 16,7%. Практически все устойчивые к карбапенемам штаммы, исходя из показателей тест-системы AST-N022, прилагающейся к анализатору (VITEK 2 Compact BioMerieux, Франция), являлись продуцентами карбапенемаз и у них присутствовал такой механизм резистентности, как модификация мишени.

Для штаммов *A. calcoaceticus* проследить определенную тенденцию не удается, но в целом чувствительность их остается

Таблица 5

Сравнительная чувствительность к антибиотикам штаммов *A. baumannii*, *A. calcoaceticus* и *Acinetobacter* других видов, выделенных у больных в 2010—2012 гг.

Антибиотик	<i>A. baumannii</i> , %			<i>A. calcoaceticus</i> , %			<i>Acinetobacter</i> других видов, %		
	2010	2011	2012	2010	2011	2012	2010*	2011**	2012***
Полимиксин В	100	—	95,0	100,0	—	—	72,7	66,7	0
Полимиксин Е	85,7	100,0	—	—	100,0	100,0	—	—	—
Тигециклин	80,0	88,9	60,0	81,8	66,7	—	66,6	—	—
Диоксидин	66,7	—	80,0	85,0	—	100,0	58,3	—	—
Меропенем	46,7	51,6	21,4	23,8	77,8	50,0	36,4	100,0	100,0
Имипенем	38,5	43,3	16,7	31,8	55,6	-	54,5	100,0	100,0
Амикацин	33,3	50,0	23,3	23,8	66,7	50,0	45,5	0	0
Цефоперазон/сульбактам	25,8	19,4	31,3	20,8	25,0	50,0	66,7	66,7	100,0
Дорипенем	28,6	—	0	23,5	—	—	—	—	—
Пиперацillin/тазобактам	5,3	—	0	15,8	—	—	41,7	41,7	—
Гентамицин	13,3	7,7	12,5	10,5	14,3	0	45,5	0	0

Примечание. * — неидентифицированные до вида штаммы *Acinetobacter*, ** — *A. lwoffii*, *** — штаммы *A. haemolyticus*.

Наиболее активные антибиотики в отношении клинических штаммов *A. baumannii*, выделенных в 2010—2012 гг.

Антибиотик	Общее число изученных штаммов	Количество чувствительных штаммов, %		
		2010 г.	2011 г.	2012 г.
Полимиксины В и Е	141	97,8	97,3	94,8
Диоксидин	50	76,2	100,0	85,7
Тигециклин	44	83,3	80,0	60,0
Меропенем	160	39,3	61,4	26,7
Имипенем	157	37,7	41,9	21,3
Амикацин	164	28,6	51,2	28,4
Цефоперазон/сульбактам	167	26,2	20,5	34,4
Дорипенем	63	30,2	26,7	0
Еентамицин	142	12,8	8,1	0
Пиперациллин/сульбактам	59	14,0	8,3	0

на достаточно высоком уровне. Все изученные штаммы *A. lwoffii* и *A. haemolyticus* сохраняли чувствительность к карбапенемам. В 2012 г. к амикацину были чувствительны 23,8% штаммов *A. baumannii*, 50% штаммов *A. calcoaceticus* и нечувствительны были штаммы *A. lwoffii* и *A. haemolyticus*.

К цефоперазону/сульбактаму были чувствительны 31,3 и 50% штаммов *A. baumannii* и *A. calcoaceticus* соответственно; к пиперациллину/сульбактаму — 5,3% штаммов *A. baumannii* и 15,8% штаммов *A. calcoaceticus*, к гентамицину — 12,5% штаммов *A. baumannii*, 45,5% неидентифицированных видов *Acinetobacter* и 0% штаммов *A. lwoffii* и *A. haemolyticus* (см. табл. 5).

Обобщая данные по чувствительности штаммов *Acinetobacter* spp. за последние 3 года, представленные в табл. 5, можно для выявления тенденции с практической целью расположить антибиотики в порядке убывания их активности в отношении клинических штаммов, выделяемых у обследованного контингента пациентов, следующим образом: полимиксин В, колистин (полимиксин Е) > диоксидин > тигециклин > цефоперазон/сульбактам > меропенем > имипенем > амикацин > пиперациллин/тазобактам > дорипенем > гентамицин > пиперациллин/тазобактам (табл. 6).

Полученные нами данные по чувствительности к антибиотикам у выделенных хирургических больных штаммов *A. baumannii* свидетельствуют о четко выраженном процессе развития у этого микроорганизма множественной резистентности и даже панрезистентности к современным антибиотикам. Эти данные позволяют пересмотреть наше представление о месте и роли некоторых давно известных антибактериальных препаратов в адекватной АБТ ацинетобактерной инфекции.

Известно, что антибиотическая активность полимиксинов В и Е (колистина) распространяется только на грамотрицательную микрофлору, в том числе и на такие клинически важные НФГБ, как *P. aeruginosa* и *A. baumannii*. Очень ценно, что резистентность к полимиксинам приобретает очень медленно (обычно она связана со снижением проницаемости бактериальных мембран для полимиксина) [23].

Следует подчеркнуть, что при комбинации полимиксина с антибиотиками широкого спектра действия наблюдается синергизм, что с практической точки зрения очень важно, поскольку нет необходимости в повышении его дозировок (опасном из-за возможного нефротоксического действия препарата) при лечении инфекций, вызванных панрезистентными штаммами НФГБ [24]. Полимиксины практически не всасываются при приеме внутрь, но с успехом применяются, в частности колистин, внутримышечно, внутривенно (сначала болюсно с последующей медленной инфузией), интратекально и ингаляционно. Последнее важно для больных с муковисцидозом, которым предстоит трансплантация легких [25]. К сожалению, в нашей стране колистин пока не доступен.

Отечественный препарат диоксидин, производное ди-N-оксида хиноксалина, обладающий бактерицидным типом действия в отношении анаэробных неспорообразующих и аэробных грамотрицательных бактерий, в том числе энтеробактерий и НФГБ, в течение 20 лет с успехом применяется в нашем центре для лечения больных с сепсисом, разлитым и местным перитонитом, при аллотрансплантации почки, при протезировании сосудов сердца и аортокоронарном шунтировании в условиях искусственного кровообращения. Для лечения различных форм гнойной инфекции диоксидин используется местно в виде мази, аэрозоля, для введения в полости — в виде 1% водного раствора, для внутривенного введения — в виде 0,5% водного раствора в ампулах.

Наш опыт применения тигециклина, первого представителя нового класса антибиотиков — глицилциклинов, хотя и не очень большой, но позволяет судить о нем как о препарате недостаточно эффективным в монотерапии ацинетобактерной инфекции, несмотря на довольно высокий показатель чувствительности к нему *A. baumannii* (60—80% штаммов). Сообщается [26], что к тигециклину не наблюдается развития перекрестной или ассоциированной с другими классами АБП-резистентности, при этом он может проявлять активность против штаммов *A. baumannii*, продуцирующих карбапенемазы. Однако недостаточный лечебный эффект тигециклина, обусловленный, по-видимому, его бактериостатическим механизмом действия наряду с сообщениями об увеличении риска летального исхода при использовании тигециклина (в сравнении с другими АБП) при совокупном анализе результатов лечения нозокомиальной пневмонии и ВАП, не позволяет FDA рекомендовать его, даже в комбинациях, для лечения инфекций, вызванных мультирезистентными штаммами *A. baumannii* [27].

Значение карбапенемов (меропенем, имипенем и дорипенем) в лечении ацинетобактерных инфекций, особенно вызванных штаммами *A. baumannii*, существенно уменьшилось из-за приобретения ими множественной (multiresistant — MDR), экстремальной (extremely — XDR) или панрезистентности — PDR. Последней терминологией принято пользоваться для облегчения понимания феномена резистентности. Так, MDR — это резистентность более чем к 2 из 5 следующих классов антибиотиков: антипсевдомонадных цефалоспоринов (цефтазидима или цефипима), антипсевдомонадных карбапенемов (имипенем или меропенем), ампициллина/сульбактама, фторхинолонов (ципрофлоксацин или левофлоксацин) и аминогликозидов (гентамицин, тобрамицин или амикацин). Термин "панрезистентность" используется при выявлении резистентности ко всем антибиотикам, которые являются препаратами первой линии, потенциально активными против определенного вида микробов (например *A. baumannii*). В этот перечень входят все бета-лактамы (включая карбапенемы и сульбактам при МПК >4 мкг/мл), фторхинолоны и аминогликозиды. Однако с повышением частоты использования полимиксинов и тигециклина эти определения могут быть перенесены на эти и другие антимикробные агенты [4].

Разнообразные механизмы устойчивости *Acinetobacter* spp. к современным антибиотикам хорошо изучены на фенотипическом и генетическом уровнях. Среди них наибольший вес имеет синтез устойчивыми микробами инактивирующих бета-лактазные антибиотики бета-лактамаз, особенно бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС), меньшую роль играют нарушения проницаемости для антибиотиков внешних структур микробной клетки и модификация пенициллинсвязывающих белков [28].

Превалирующими субстратами для MDR госпитальных штаммов *Acinetobacter* spp., которые объясняют эти механизмы, являются: пенициллины — для бета-лактамаз TEM-1, TEM-2, SHV, CTX-M, CARB-3 (ферментов с плазмидной локализацией гена), карбапенемы — для ART-1 фермента (плазмидной природы), цефалоспорины — для ACE-1, ACE-2, ACE-3, ACE-4, NCTC844 и др. (с локализацией гена в хромосоме), аминогликозиды (гентамицин, амикацин) — для модифицирующих их ферментов и др.

Количество зарубежных сообщений об увеличивающемся выделении карбапенеморезистентных нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. постоянно растет [4]. Наиболее значимым механизмом резистентности к карбапенемам у нозокомиальных штаммов *A. baumannii* в России и Беларуси, так же, как и в других странах, является продукция приобретенных карбапенемогидролизующих бета-лактамаз класса D, относящихся к группам OXA-23, OXA-40 и OXA-58 [29]. Что касается металло-бета-лактамаз (MBL), содержащих 1 или 2 атома цинка — VIM-2 и VIM-4, которые гидролизуют все бета-лактамы, за исключением азтреонама, обуславливая мульти- и даже панрезистентность штаммов, то их в ходе исследования 400 карбапенемостойчивых изолятов *Acinetobacter* из 17 стационаров России обнаружено не было [30].

На XIV Российской конференции "Современные проблемы антимикробной химиотерапии" (Москва, 4—5 октября 2012 г.) в докладах ее участников подчеркивалось, что нерациональное применение антибиотиков (в частности карбапенемов) и неограниченный доступ к антибиотикам через аптечную сеть явились немаловажными причинами роста частоты инфекций, вызван-

ных *A. baumannii*, который начался с 2004 г., и это привело к тому, что в ряде ЛПУ России все карбапенемы не активны в отношении *P. aeruginosa* и других НФГБ.

В последние годы отмечается тенденция стремительного распространения во всем мире штаммов *A. baumannii*, несущих гены MBL нового типа — NDM (New Delhi metallo-beta-lactamase) [31]. Большинство инфекций, вызванных NDM-продуцирующими штаммами, получило распространение в странах Юго-Восточной Азии и Балканского региона.

Относительно активности цефоперазона/сульбактама против полирезистентных штаммов *Acinetobacter* spp. известно, что в этом комбинированном препарате основная роль отводится сульбактаму, который обладает природной активностью в отношении ацинетобактера, но для подавления роста высокорезистентных штаммов требуются очень высокие дозы препарата, притом что в отдельной лекарственной форме он не выпускается. Известно, что сульбактам в фиксированной комбинации с цефоперазоном или ампициллином широко и с успехом используется при ацинетобактерной инфекции во Франции, Германии и Испании [32]. В Российском онкологическом научном центре им. Н.Н. Блохина считается оправданным и используется в монотерапии ампициллином/сульбактамом в дозах 24 г/сут или комбинированных режимах, включающих карбапенемы (меропенем или имипенем по 3 и 2 г/сут соответственно) с ампициллином/сульбактамом (24 г/сут) [33]. На наш взгляд, схемы с применением апициллина/сульбактама в столь высоких суточных дозах являются дискультальными, учитывая ослабленный иммунитет у онкологических больных, получающих цитостатическую терапию.

Что касается цефоперазона, то в последние годы сложилось согласованное отрицательное мнение, основанное на ощутимом вкладе цефалоспоринов всех поколений в селекцию полирезистентных штаммов НФГБ, т. е. в развитие феномена "параллельного ущерба" [34]. Результаты большого количества исследований подтверждают зависимость между нерациональным использованием цефалоспоринов и риском колонизации или инфекции, вызванной БЛРС-продуцирующими штаммами грамотрицательных бактерий. При исследовании вспышки инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными бактериями в нескольких госпиталях Бруклина, было установлено, что потребление цефалоспоринов прямо коррелирует с частотой выделения БЛРС-продуцирующих полирезистентных штаммов *A. baumannii* [35].

Таким образом, оценивая ситуацию с резистентностью нозокомиальных штаммов *Acinetobacter* spp. к современным антибиотикам, мы придерживаемся следующей тактики. При лечении инфекций, вызванных *Acinetobacter* spp., препаратами выбора являются полимиксины (в монотерапии или в комбинация с гликопептидами), диоксидин, тигециклин в комбинации с карбапенемами или с цефоперазоном/сульбактамом.

Относительно комбинированной терапии при ацинетобактерной инфекции в литературе имеются разноречивые мнения. В большинстве публикаций сообщается о целесообразности использования комбинаций колистина с гликопептидами, телаванцином, рифампицином и другими антибиотиками. Но хотелось бы отметить интересные результаты, полученные исследователями из Турции и представленные на конгрессе ECCMID в Берлине (30 апреля 2013 г.). Они провели ретроспективное многоцентровое исследование по оценке результатов лечения больных с бактериемией, вызванной MDR-штаммами *A. baumannii*, проходивших лечение в 27 медицинских центрах Турции в период 2009—2012 гг. Больные были разделены на 3 группы: получавшие лечение колистином в комбинации с карбапенемами, колистином в комбинации с сульбактамом и колистином в комбинации с другими антибиотиками. Полученные результаты лечения показали отсутствие существенной разницы по показателям 14-дневной выживаемости, клинической эффективности и микробиологического эффекта (эрадикация *A. baumannii*) [36].

Что касается длительности курсов АБТ при ацинетобактерассоциированной инфекции, то существуют разные мнения. Так, французскими исследователями продемонстрирован значительно менее выраженный "параллельный ущерб" коротких курсов АБТ по сравнению с традиционной длительностью терапии ВАП при прочих равных показателях 8- и 15-дневных курсов АБТ (эффективность, число неблагоприятных исходов, длительность ИВЛ и нахождение в ОРИТ). Частота выделения полирезистентных возбудителей (в том числе *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. maltophilia*) от пациентов, получавших короткие курсы АБТ, была на 20% ниже, чем от пациентов, получавших

стандартные по длительности курсы (у 42,1% против 62% пациентов соответственно) [37].

Главную принципиально важную роль играет начальный этап лечения и назначение адекватной эмпирической антибиотикотерапии. Доказано, что неадекватный эмпирический режим или задержка с назначением АБТ существенно ухудшают прогноз, увеличивают длительность госпитализации и стоимость лечения [12, 38]. Учитывая сложность назначения адекватной антибактериальной терапии, еще большее значение приобретает микробиологический мониторинг с соблюдением принципов стратегии и тактики рациональной АБТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Weinstein R. Nosocomial infection update. Emerg. Infect. Dis. 1998; 4: 416—420.
2. Зубков М.Н. Бактерии рода *Moraxella* и *Acinetobacter* и их роль в патологии человека: Дисс. 1989.
3. Bouvet P.Y., Grimont P.A. Taxonomy of the genus *Acinetobacter*. Int. J. Syst. Bacteriol. 1986; 36: 228—40.
4. Peleg A.Y., Seifert H., Paterson D. *Acinetobacter baumannii*: emergence of successful pathogen. Clin. Microbiol. Rev. 2008; 21: 538—82.
5. Gerner-Smidt P. Ribotyping of the *Acinetobacter calcoaceticus* — *Acinetobacter baumannii* complex. J. Clin. Microbiol. 1992; 30: 2680—1286.
6. Seifert Y., Dijkshoorn L., Gerner-Schmidt P., Pezler N., Tjernberg I., Vanechouite M. Distribution of *Acinetobacter* species on human skin; comparison of phenotypic and genotypic identification methods. J. Clin. Microbiol. 1997; 35: 2819—25.
7. Шагинян И.А., Чернуха М.Ю. Неферментирующие грамотрицательные бактерии в этиологии внутрибольничных инфекций, клинические, микробиологические и эпидемиологические особенности. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2005; 7 (3): 271—85.
8. Фокин А.А., Галкин Д.В., Мищенко В.М., Муравьев А.А., Козлов П.С. Уроки эпидемиологических исследований нозокомиальных инфекций в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2008; 10 (1): 4—14.
9. Cobrado L., Azevedo M.M., Silva-Dias A. et al. Cerium, chitosan and hamamelitannin as novel biofilm inhibitors? J. Antimicrob. Chemother. 2012; 67 (5): 1159—62.
10. Горбич Ю.Л., Карпов И.А., Кречикова О.И. Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*: факторы риска, диагностика, лечение, подходы к профилактике. Медицинские новости. 2011; 5: 31—9.
11. Fournier P.E., Vallenet D., Barbe V. et al. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. PLOS Genet. 2006; 2 (1): 62—72.
12. Горбич Ю.Л., Карпов И.А. Значение адекватной эмпирической антибактериальной терапии при нозокомиальных инфекциях, вызванных *Acinetobacter baumannii*. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2012; 14 (1): 67—72.
13. Воробьева О.Н., Камалеева М.Ф., Жилца Н.М., Чеченин Г.И., Челпанова Л.И. Этиологическая структура нозокомиальных инфекций у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии. Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова 2009; 1: 33—8.
14. Фаращук А.Н. Оптимизация антибиотикотерапии нозокомиальных инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii*, в отделениях реанимации и интенсивной терапии России: Дисс. Смоленск; 2008.
15. Lizaso D., Aguilera C.K., Correa M. et al. Nosocomial bloodstream caused by gram-negative bacilli: epidemiology and risk factors for mortality. Rev. Chil. Infectol. 2008; 25 (5): 368—73.
16. Мартинович А.А. Динамика антибиотикорезистентности и эпидемиологии инфекций, вызванных *Acinetobacter* spp., в России. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010; 12 (2): 96—105.
17. Montefour K., Friden J., Hurst S. et al. *Acinetobacter baumannii*; an emerging multidrug-resistant pathogen in critical care. Crit. Care Nurse. 2008; 28 (1): 15—25.
18. Фадеева Т.В., Верещагина С.А., Филатова Л.С. Микробиологическая оценка послеоперационной раневой инфекции в многопрофильной хирургической клинике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2013; 14 (2, прил.): 52.
19. Илюкевич Г.И., Смирнов В.М., Левшина Н.Н. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей госпитальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров г. Минска. Антибиотики и химиотерапия. 2009; 54 (11—12): 25—31.
20. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 21-st informational supplement. 2011; 31: 165.
21. Falagas M.E., Karveli E.A. THE changing global epidemiology of *Acinetobacter baumannii* infections; a development with major public health implications. Clin Microbiol. Infece. 2007; 13 (2): 117—9.
22. Rello J., Diaz E. *Acinetobacter baumannii*: a threat for the ICU? Intensive Care Med. 2003; 29 (3): 350—1.
23. Levin A.S., Bazone A.A., Penco J. et al. Intravenous colistin as therapy

- for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *P. aeruginosa* and *A. baumannii*. Clin. Infect. Dis. 1999; 28: 1008—11.
24. Hogg G.M., Barr J.G., Webb C.H. In vitro activity of the combination of colistin and rifampicin against multi-drug-resistant strains of *A. baumannii*. J. Antimicrob. Chemother. 1998; 41: 494—5.
 25. Bauldoff G.S., Nunley D.R., Manzett J. et al. Use of aerosolized colistin sodium in cystic fibrosis patients awaiting lung transplanting. Transplantation 1997; 64: 748—52.
 26. Андреева И.В., Стецюк О.У., Козлов Р.С. Тигециклин: перспективы применения в клинической практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010; 12 (2): 127—45.
 27. FDA Drug Safety Communication: increased risk of death with Tygacil (tigecyclin) compared to other antibiotics used to treat similar infections //www.fda.gov.
 28. Van Looveren M., Goosens H. Antimicrobial resistant *Acinetobacter* spp. In Europe. Clin. Microbiol. Infect. 2004; 10: 684—704.
 29. Martinovich A., Shevchenko O., Edelstein M., Kozlov R. Assessment of carbapenem resistance and presence of acquired carbapenemases in Russian nosocomial isolates of *Acinetobacter* spp. In: 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2008 April; Barcelona, Spain.
 30. Martinovich A., Edelstein M., Kozlov R. Multilocus sequence typing of *Acinetobacter* strains from Russia and Belarus that produce acquired OXA carbapenemases. In: 49th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, 2009 September; San Francisco, CA, USA.
 31. Nordmann P., Poirel L., Livermore D.M. The emerging NDM carbapenemases. Trends Microbiol. 2011; 19 (12): 588—95.
 32. Brauers J.U., Kresken M., Rodloff A. C., Seifert H. Activities of various beta-lactams and beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations against *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* DNA group 3 strains. Clin. Microbiol. Infect. 2005; 11: 24—30.
 33. Дмитриева Н.В., Григорьевская З.В., Дьякова С.А., Ключникова И.А., Петухова И.Н. Разработка стратегических подходов терапии инфекций, вызванных мультирезистентными *Acinetobacter baumannii*. Сибирский онкологический журнал. 2012; 4 (52): 11—9.
 34. Козлов Р.С., Голуб А.В. Стратегия использования антимикробных препаратов как попытка ренессанса антибиотиков. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2011; 13 (4): 322—34.
 35. Manikal V.M., Landman D., Saurina G. et al. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. in Brooklyn. New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 101—6.
 36. Batirel A., Balkan I.I., Karabay O. et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam and colistin-other antibacterial agent for treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter* bacteraemia: a multicentre retrospective study. In: ECCMID, 2012 April, Berlin. Poster O654.
 37. Chastre J., Wolff M., Fagon J.Y. et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. J.A.M.A. 2003; 290: 2588—98.
 38. Dauner D.G., May J.R., Steele J.C.H. Assessing antibiotic therapy for *Acinetobacter baumannii* infections in an academic medical center. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2008; 27 (911): 1021—4.
 12. Gorbich Ju.L., Karpov I.A. Zначenie adekvatnoj jempiricheskoj antibakterial'noj terapii pri nozokomial'nyh infekcijah, vyzvannyh *Acinetobacter baumannii*. Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter. 2012; 14 (1): 67—72.
 13. Vorob'eva O.N., Kamaleeva M.F., Zhilina N.M., Chechenin G.I., Chelpanova L.I. Jetiologicheskaja struktura nozokomial'nyh infekcij u bol'nyh v otdelenii reanimacii i intensivnoj terapii. Rossijskij medikobiologicheskij vestnikimeni akademika I.P. Pavlova. 2009; 1: 33—8.
 14. Farashuk A.N. Optimizacija antibiotikoterapii nozokomial'nyh infekcij, vyzvannyh *Acinetobacter baumannii*, v otdelenijah reanimacii i intensivnoj terapii Rossii: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Smolensk; 2008.
 15. Lizaso D., Aguilera C.K., Correa M. et al. Nosocomial bloodstream caused by gram-negative bacilli: epidemiology and risk factors for mortality. Rev. Chil. Infectol. 2008; 25 (5): 368—73.
 16. Martinovich A. A. Dinamika antibiotikorezistentnosti i jepidemiologii infekcij, vyzvannyh *Acinetobacter* spp., v Rossii. Klin. mikrobiolog. antimikrob. himioter. 2010; 12 (2): 96—105.
 17. Montefour K., Friden J., Hurst S. et al. *Acinetobacter baumannii*; an emerging multidrug-resistant pathogen in critical care. Crit. Care Nurse. 2008; 28 (1): 15—25.
 18. Fadeeva T.V., Vereshhagina S.A., Filatova L.S. Mikrobiologicheskaja ocenka posleoperacionnoj ranevoj infekcii v mnogoprofil'noj hirurgicheskkoj klinike. Klin. mikrobiolog. antimikrob. himioter. 2012; 14 (2, Pril.): 52.
 19. Iljuevich G.L., Smirnov V.M., Levshina N.N. Antibiotikorezistentnost' gramotricatel'nyh vzbuditelej gospital'nyh infekcij v ORIT mnogoprofil'nyh stacionarov g. Minska. Antibiotiki i himioterapija. 2009; 5411—12: 25—31.
 20. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 21st informational supplement. 2011; 31: 165.
 21. Falagas M.E., Karveli E.A. THE changing global epidemiology of *Acinetobacter baumannii* infections; a development with major public health implications. Clin Microbiol. Infece. 2007; 13 (2): 117—9.
 22. Rello J., Diaz E. *Acinetobacter baumannii*: a threat for the ICU? Intensive Care Med. 2003; 29 (3): 350—1.
 23. Levin A.S., Bazone A.A., Penco J. et al. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *P. aeruginosa* and *A. baumannii*. Clin. Infect. Dis. 1999; 28: 1008—11.
 24. Hogg G.M., Barr J.G., Webb C.H. In vitro activity of the combination of colistin and rifampicin against multi-drug-resistant strains of *A. baumannii*. J. Antimicrob. Chemother. 1998; 41: 494—5.
 25. Bauldoff G.S., Nunley D.R., Manzett J. et al. Use of aerosolized colistin sodium in cystic fibrosis patients awaiting lung transplanting. Transplantation 1997; 64: 748—52.
 26. Андреева И.В., Стецюк О.У., Козлов Р.С. Тигециклин: перспективы применения в клинической практике. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010; 12 (2): 127—45.
 27. FDA Drug Safety Communication: increased risk of death with Tygacil (tigecyclin) compared to other antibiotics used to treat similar infections //www.fda.gov.
 28. Van Looveren M., Goosens H. Antimicrobial resistant *Acinetobacter* spp. In Europe. Clin. Microbiol. Infect. 2004; 10: 684—704.
 29. Martinovich A., Shevchenko O., Edelstein M., Kozlov R. Assessment of carbapenem resistance and presence of acquired carbapenemases in Russian nosocomial isolates of *Acinetobacter* spp. In: 18th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; 2008 April; Barcelona, Spain.
 30. Martinovich A., Edelstein M., Kozlov R. Multilocus sequence typing of *Acinetobacter* strains from Russia and Belarus that produce acquired OXA carbapenemases. In: 49th Interscience conference on antimicrobial agents and chemotherapy, 2009 September; San Francisco, CA, USA.
 31. Nordmann P., Poirel L., Livermore D.M. The emerging NDM carbapenemases. Trends Microbiol. 2011; 19 (12): 588—95.
 32. Brauers J.U., Kresken M., Rodloff A. C., Seifert H. Activities of various beta-lactams and beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations against *Acinetobacter baumannii* and *Acinetobacter* DNA group 3 strains. Clin. Microbiol. Infect. 2005; 11: 24—30.
 34. Kozlov R.S., Golub A.V. Strategija ispol'zovanija antimikrobnyh preparatov kak popytka renessansa antibiotikov. Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter. 2011; 13 (4): 322—34.
 35. Manikal V.M., Landman D., Saurina G. et al. Endemic carbapenem-resistant *Acinetobacter* spp. in Brooklyn. New York: citywide prevalence, interinstitutional spread, and relation to antibiotic usage. Clin. Infect. Dis. 2000; 31: 101—6.
 36. Batirel A., Balkan I.I., Karabay O. et al. Comparison of colistin-carbapenem, colistin-sulbactam and colistin-other antibacterial agent for treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter* bacteraemia: a multicentre retrospective study. In: ECCMID, 2012 April, Berlin. Poster O654.
 37. Chastre J., Wolff M., Fagon J.Y. et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. J.A.M.A. 2003; 290: 2588—98.
 38. Dauner D.G., May J.R., Steele J.C.H. Assessing antibiotic therapy for *Acinetobacter baumannii* infections in an academic medical center. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. 2008; 27 (911): 1021—4.

Поступила 20.05.13