

УДК 615.33:616.9:579.84:577.252.55

DOI: 10.22141/2224-0586.2.89.2018.126597

Волкова Ю.В.

Харьковский национальный медицинский университет, г. Харьков, Украина

Роль Колистина в лечении нозокомиальной инфекции у пациентов ОИТ различного профиля

Резюме. В обзоре литературы приведены данные, полученные при анализе исследования результатов лечения пациентов с грамотрицательной нозокомиальной инфекцией в различных географически расположенных стационарах. Были рассмотрены подходы к антибиотикотерапии при выявлении наиболее патогенных микроорганизмов, являющихся причиной осложнений у пациентов ОИТ различного профиля. В работе акцентировано внимание на клинической эффективности колистиметата натрия при лечении грамотрицательной нозокомиальной инфекции.

Ключевые слова: нозокомиальная грамотрицательная инфекция; антибиотикотерапия; клиническая эффективность

В результате достигнутого обществом научно-технического прогресса социальное и медицинское значение резистентности нозокомиальной флоры к существующим антибиотикам превратилось в сложную клиническую проблему с тенденцией к стойкому увеличению [1]. При этом крайне неблагоприятные прогнозы отмечаются у пациентов с грамотрицательной инфекцией [2, 3], варианты лечения которой сегодня ограничены. Неадекватное и неограниченное использование существующих антимикробных препаратов обуславливает формирование панрезистентности наиболее значимых возбудителей госпитальных инфекций, что приводит к проблеме выбора как стартовой эмпирической, так и направленной антимикробной терапии у наиболее тяжелого контингента госпитализированных пациентов.

Учитывая, что выбор антибиотиков для лечения данной категории больных очень узкий, значимой и актуальной задачей специалистов ОИТ является усовершенствование практических навыков лечения инфекций, вызванных резистентной грамотрицательной флорой. В современных условиях рациональное планирование антибактериальной терапии в стационаре возможно только на основании данных микробиологического мониторинга с учетом основных механизмов резистентности возбудителя.

Распространение инфекций, вызванных полирезистентными штаммами, приводит к увеличению сроков госпитализации и росту летальности, а также существенно увеличивает экономические затраты. Особую тревогу вызывает увеличение полирезистентности к β -лактамам антибиотикам (включая карбапенемы).

Бактерии семейства *Enterobacteriaceae* — наиболее частые возбудители нозокомиальных инфекций в стационарах Европы, средняя цифра их идентификации за последние 10 лет составляет 28,6–32,4 %. Различные виды энтеробактерий существенно отличаются друг от друга по спектру природной устойчивости к антибиотикам. Такие бактерии, как *K.pneumoniae* и *E.cloacae*, обладают полирезистентностью к антибиотикам разных групп и поэтому являются наиболее проблемными возбудителями нозокомиальных инфекций — ESKAPE [3, 4].

Также известно, что в течение последних 20 лет бактерии семейства *Enterobacteriaceae* — наиболее частые возбудители нозокомиальных инфекций в стационарах России, частота выявления которых возрастает каждые 5 лет на 3–5 %. При этом более 50 % штаммов представлены *K.pneumoniae*. Согласно результатам проведенных исследований, устойчивость к цефалоспорином штаммов энтеробактерий в России к 2008 г. превысила 50 % и

© «Медицина невідкладних станів» / «Медицина неотложных состояний» / «Emergency Medicine» («Medicina neotložnyh sostoânj»), 2018

© Видавець Заславський О.Ю. / Издатель Заславский А.Ю. / Publisher Zaslavsky O.Yu., 2018

Для корреспонденции: Волкова Юлия Викторовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой медицины неотложных состояний, анестезиологии и интенсивной терапии, Харьковский национальный медицинский университет, пр. Науки, 4, г. Харьков, 61022, Украина; e-mail: dryu.volkova@gmail.com; контактный тел.: +380953196463
For correspondence: Yulia Volkova, MD, PhD, Professor, Head of the Department of emergency medicine, anesthesiology and intensive care, Kharkiv National Medical University, Nauky ave., 4, Kharkiv, 61022, Ukraine; e-mail: dryu.volkova@gmail.com; phone: +380953196463

была обусловлена распространением продуцентов β -лактамаз расширенного спектра (ESBL) [5]. По данным российского многоцентрового исследования «МАРАФОН», в 2011–2012 гг. было выявлено > 80 % штаммов энтеробактерий и > 90 % штаммов *K.pneumoniae*, резистентных к цефалоспорином III–IV поколений. Резистентность к карбапенемам варьировала от 2,8 до 14,0 % всех изолятов энтеробактерий и от 4,9 до 22,0 % всех изолятов *K.pneumoniae* [6, 7]. Последние мировые данные демонстрируют высокий уровень резистентности энтеробактерий к ингибиторозащищенным аминопенициллинам — 81,8 %, цефалоспорином III–IV поколений — 90 %, карбапенемам — от 15,2 до 48 %, низкий уровень резистентности к амикацину — 9,7 % [8–10]. Соответственно, проблемой является тот факт, что на данный момент в большинстве протоколов препаратами выбора для лечения инфекций, вызванных ESBL-продуцирующими штаммами, остаются карбапенемы. Однако распространение устойчивости энтеробактерий к карбапенемам, в том числе обусловленной опосредованной продукцией карбапенемаз, в настоящее время является новой реальной угрозой, определяющей необходимость пересмотра имеющихся рекомендаций по терапии, проведения локального мониторинга чувствительности возбудителей внутрибольничных инфекций и, соответственно, увеличения затрат на лечение [11–13].

Грамотрицательные неферментирующие бактерии, такие как *A.baumannii* и *P.aeruginosa*, пока остаются наиболее значимыми возбудителями нозокомиальных инфекций [14–20]. *A.baumannii* обладает низкой природной чувствительностью к большинству β -лактамовых антибиотиков, включая пенициллины и цефалоспорины, а *P.aeruginosa* — природной резистентностью к ингибиторозащищенным аминопенициллинам, цефалоспорином, тигециклину и др. Кроме того, *P.aeruginosa* обладает исключительной способностью приобретать устойчивость к антибиотикам всех известных классов [17]. В связи с этим для лечения инфекций, вызванных данными возбудителями, обычно используются карбапенемы. Однако в настоящее время одной из наиболее значимых проблем терапии инфекций, вызываемых *P.aeruginosa*, является глобальный рост устойчивости к данной группе препаратов, связанный с распространением штаммов, продуцирующих металло- β -лактамазы [18–22].

Учитывая данные российского многоцентрового исследования «МАРАФОН», резистентность *A.baumannii* к цефалоспорином III–IV поколений в 2011–2012 гг. варьировала от 91,6 до 92,8 %, к карбапенемам — доходила до 96 %. Нечувствительность *P.aeruginosa* к цефалоспорином III–IV поколений выявлена у более 58 % штаммов, к карбапенемам — в 66,8–88 % [6, 7].

Результаты проведенных ретроспективных исследований показали, что некоторые «забытые» антибактериальные препараты могут быть активны в отношении грамотрицательной госпитальной фло-

ры, резистентной к современным антибиотикам. Среди таких препаратов особого внимания заслуживает полимиксин, использовавшийся в середине XX века для лечения системных грамотрицательных инфекций [19].

Колистин, или полимиксин E, — это смесь полимиксинов E1 и E2, антибиотик узкого спектра действия. Впервые он был изолирован в 1949 году в Японии из культуры почвенной азотфиксирующей бактерии *Bacillus polymyxa*.

Колистиметат натрия (Колистин) применяли в медицине с 1959 года. В 1980-х гг. его использование приостановили из-за выраженных побочных эффектов, таких как нефротоксичность, ото- и нейротоксичность, которые наблюдались при внутривенном введении препарата [20]. При ингаляции Колистина часто наблюдали бронхоспазм, кандидозы и бактериальные поражения полости рта [21]. Использование Колистина в медицине возобновилось в начале 2000-х гг. в связи с распространением бактерий, резистентных к другим антибиотикам [22]. Интересным с точки зрения механизма действия коллистиметата натрия является способность изменять структуру клеточной мембраны бактерий, что и является причиной гибели бактериальной клетки. Благодаря такому механизму, отличающему его от других антибиотиков, данный препарат является эффективным даже в случае с обычно полирезистентными возбудителями. Бактерицидный эффект коллистиметата натрия не зависит от метаболизма бактериальной клетки, т.е. Колистин оказывает воздействие как на активные возбудители, так и на возбудители, находящиеся в состоянии покоя. Такой принцип действия является одной из основных причин медленного развития резистентности в отношении Колистина [21, 22].

В рамках вновь возникшей дискуссии в отношении возможности использования Колистина для борьбы с грамотрицательной инфекцией был проведен ряд исследований с целью выявления чувствительности и специфичности данной антибиотикотерапии в ОИТ.

Так, испанские ученые еще в 2005 году, изучая эффективность и безопасность (возникновение нефротоксичности) применения Колистина для лечения инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, пришли к выводу, что яркая фармакологическая активность препарата связана с низким уровнем резистентности к нему. Из 80 пациентов ОИТ, получавших Колистин, 86 % были с инфекцией, вызванной *A.baumannii*, и 14 % — с инфекцией, вызванной *P.aeruginosa*, при этом были проведены 71 ингаляционный, 12 инъекционных и 2 интратекальных курса препарата. Предшествующая антибактериальная терапия включала: карбапенемы — 21 % пациентов, амоксициллин/клавуланат — 18 %, пиперациллин/тазобактам — 15 %, ципрофлоксацин — 11 %, аминогликозиды + цефалоспорин III поколения — 8 %, цефепим — 3 %, аминогликозид — 1 %, тобрами-

цин — 3 % и азтреонам — 1 % пациентов соответственно. У 51 % пациентов, включенных в данное исследование, инфекционный процесс был вызван штаммами *A.baumannii*, чувствительными только к Колистину. У 92 % пациентов, которым после лечения были проведены повторные бактериологические исследования, причинно-значимый возбудитель выделен не был. При этом ни у одного из пациентов не было отмечено повышения уровней мочевины и креатинина в сыворотке по сравнению с исходным уровнем [23].

Интересные данные получили специалисты из НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского (Москва, Россия) [24]. В обсервационное одноцентровое исследование, проведенное в 2014–2016 гг., были включены пациенты с хирургическими абдоминальными инфекциями, осложненными нозокомиальной пневмонией с отсутствием на фоне проводимого лечения положительной динамики. Пациентов включали в исследование при выявлении неэффективности используемого лечения, когда возникала необходимость либо смены режима системной антибиотикотерапии, либо добавления к существующему режиму ингаляционного Колистина. При проведении анализа в качестве основного критерия эффективности авторы принимали разрешение нозокомиальной пневмонии на 5-е сутки лечения: снижение температуры тела и лейкоцитоза, положительная динамика пневмонической инфильтрации по данным рентгенографии органов грудной клетки, снижение баллов по шкале CPIS (Clinical Pulmonary Infectious Score), повышение индекса оксигенации. Разрешение нозокомиальной пневмонии в данном исследовании служило критерием прекращения лечения ингаляционным Колистином. В качестве вторичных критериев эффективности лечения данных пациентов рассматривали эрадикацию возбудителя из мокроты к 7-м суткам терапии, время перевода больных на самостоятельное дыхание, время пребывания в ОИТ и 28-дневную летальность. Авторы сделали вывод, что применение ингаляционного Колистина 2 мл ЕД 3 р/сут эффективно в качестве дополнения к системной антибактериальной терапии заболеваний, вызванных полирезистентными грамотрицательными возбудителями, способствует более быстрому разрешению пневмонии, более раннему переводу пациентов на самостоятельное дыхание, сокращению сроков пребывания в ОИТ.

В рамках изучения влияния Колистина на динамику лечения пациентов в ОИТ немалый интерес представляют данные, полученные специалистами из Московской городской онкологической больницы № 62, которые в течение 2015 года проводили микробиологический мониторинг образцов клинического материала, полученных у 1047 пациентов с инфекционными осложнениями послеоперационного периода [25].

По данным авторов, при выявлении возбудителей и определении уровня чувствительности патогенов к современным антибиотикам был выделен 791

штамм микроорганизмов: 487 грамотрицательных и 304 грамположительных возбудителя, при этом грамотрицательные микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* составляли 80,7 %, среди них преобладали штаммы *K.pneumoniae*. Уровень резистентности семейства *Enterobacteriaceae* к цефалоспорином III–IV поколений варьировал от 53 до 59,8 %, к фторхинолонам — 50 %, к карбапенемам — от 11,4 до 15 %, особо был отмечен высокий уровень резистентности к карбапенемам у *K.pneumoniae*. Резистентность *P.aeruginosa* к карбапенемам составила 48 %, к цефалоспорином III–IV поколений — 42,6–46,6 %.

По результатам исследования авторов в соответствии с международными критериями [26–29], множественной резистентностью (MDR) — устойчивостью к антимикробным препаратам, принадлежащим как минимум к трем различным категориям, обладали 53 % изолятов, а экстремальной резистентностью (XDR) — устойчивостью ко всем препаратам, за исключением одной или двух категорий антимикробных препаратов, — 15 % штаммов *Enterobacteriaceae*. Эти изоляты сохраняли чувствительность только к Колисту, тигециклину и амикацину.

В процессе исследования авторами из клинического материала было выделено 94 штамма грамотрицательных неферментирующих бактерий, из которых 77,6 % составила *P.aeruginosa*, 11,7 % — *S.maltophilia*, 10,6 % — *A.baumannii*. Нечувствительность (резистентность или умеренная резистентность) к антисинегнойным цефалоспорином была выявлена у 52 % выделенных штаммов: 100 % штаммов *A.baumannii* и 46,5 % — *P.aeruginosa*. Резистентность к фторхинолонам составила 49 %. Нечувствительность к карбапенемам (имипенему и меропенему) штаммов *P.aeruginosa* была выявлена авторами в 48 % случаев, штаммов *A.baumannii* — в 20 %. Наиболее высокую активность к *P.aeruginosa in vitro* проявлял Колистин — резистентность выявлена у 9,5 % штаммов. В соответствии с международными критериями [26–29], MDR обладали 79 % выделенных штаммов неферментирующих бактерий, а XDR — 44 % выделенных штаммов.

Авторы сделали вывод о преобладании среди спектра возбудителей послеоперационных инфекционных осложнений у пациентов с онкопатологией грамотрицательной флоры. При высокой частоте выделения полирезистентных штаммов *Enterobacteriaceae* в качестве альтернативного антибактериального препарата для терапии нозокомиальных инфекций авторы рекомендуют использовать Колистин. При идентификации неферментирующих грамотрицательных возбудителей и выявлении штаммов — продуцентов MBL препаратом выбора, по их мнению, на сегодняшний день также является Колистин.

Принимая во внимание актуальность рассматриваемой проблемы, важными являются данные, полученные отечественными учеными [30]. Было исследовано 1092 клинических штамма

Acinetobacter spp., выделенных в 2009–2015 гг. у пациентов, госпитализированных в хирургические отделения многопрофильных стационаров 24 различных регионов Украины. Изучена чувствительность штаммов *Acinetobacter* к основным группам антибиотиков, в том числе аминогликозидам, фторхинолонам, цефалоспорином III–IV поколений и карбапенемам, диско-диффузионным методом в соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам США (NCCLS) [31].

Среди выявленных за семилетний период штаммов *Acinetobacter A.baumannii* составила 84,8 %, *A.lwoffii* — 12,1 %, *A.haemolyticus* — 1,9 % и *A.jonsonii* — 1,2 %, что подчеркнуло этиологическую роль *A.baumannii* в возникновении внутрибольничных гнойно-воспалительных инфекций: рост высеваемости из клинического материала, по данным авторов, составил 62,8 % (16,5 % в 2015 г. по сравнению с 10,2 % в 2009 г.). Динамика высеваемости других исследованных видов ацинетобактерий не показала существенных изменений в их клинической роли как важного патогена гнойно-воспалительных инфекций.

По результатам исследования чувствительности к антибактериальной терапии штаммов *Acinetobacter* авторы сделали вывод о максимальной эффективности карбапенемов у данного контингента пациентов, при этом акцентировали внимание на увеличении количества резистентных штаммов каждый последующий год наблюдения. Колистин не был включен в перечень препаратов, исследуемых на чувствительность, что делает актуальным его возможное применение у пациентов ОИТ многопрофильных стационаров Украины и сравнение его клинического эффекта с известными антибактериальными препаратами.

Учитывая актуальность проблемы лечения пациентов с боевой травмой, важной является работа авторов из Военно-медицинского клинического центра (Центральный регион, г. Винница) об оценке резистентности к антимикробным препаратам штаммов *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, контаминирующим боевые ранения конечностей, в рамках которой в трех военно-медицинских клинических центрах (города Киев, Львов, Винница) был проведен анализ результатов бактериологических исследований боевых ранений [32]. Анализ устойчивости к антибиотикам и профилей резистентности проводили в соответствии с рекомендациями EUCAST и национальными рекомендациями по инфекционному контролю [33–35].

Авторами были проанализированы результаты 326 бактериологических обследований, для анализа были доступны данные об идентификации и антибиотикограммы 378 микроорганизмов. В бактериологических исследованиях, проведенных в Главном военно-медицинском клиническом центре (г. Киев), из 191 выделенной культуры, по данным исследователей, 78,5 % составляли грам-

отрицательные палочки, 21 % — грамположительные кокки. Частота выделения *Pseudomonas* spp. составила 26,7 %, *Acinetobacter* spp. — 9,42 %. Среди 72 культур, выделенных от раненых в Военно-медицинском клиническом центре Западного региона (г. Львов), 8 случаев составляли *P.aeruginosa* и 5 — *A.baumannii*. 117 культур были получены исследователями в Военно-медицинском клиническом центре Центрального региона (г. Винница). Среди выделенных культур 65 % составляли грамотрицательные палочки, 22,2 % — грамположительные кокки, остальные (12,8 %) — грамположительные палочки. По частоте наличия в положительных идентификациях доминировали грамотрицательные неферментирующие палочки (58 %), которые в 45,3 % случаев принадлежали к роду *Acinetobacter*, а в 12,8 % случаев — к роду *Pseudomonas*. По результатам исследования представители семейства *Enterobacteriaceae* составляли треть от всех микроорганизмов, за ними расположились микроорганизмы рода *Acinetobacter* — 20,1 %, а представители рода *Pseudomonas* встречались в 19,6 % случаев, что, по мнению авторов, акцентирует внимание на наибольшей частоте встречаемости грамотрицательных палочек рода *Acinetobacter* и рода *Pseudomonas* — 40 % по всем госпиталям.

В такой ситуации особое значение приобретают данные о чувствительности представителей этой многочисленной группы к антибактериальным препаратам. По данным исследователей, наибольшей резистентностью к антибиотикам характеризовались штаммы *P.aeruginosa* — к карбапенемам она составляла от 46 до 87,5 %. Также была установлена низкая активность фторхинолонов, неэффективность цефалоспоринов и их защищенных форм. По данным авторов, препаратами, устойчивостью к которым проявляет менее 25 % изолятов *P.aeruginosa*, оказались тигециклин, Колистин и фосфомицин.

В свою очередь, исследователями была отмечена устойчивость изолятов *Acinetobacter* к большинству протестированных антибиотиков: доля карбапенемрезистентных штаммов среди *Acinetobacter* spp. составила от 71 до 100, были подчеркнуты полная потеря значения цефалоспоринов, разнообразные сочетания чувствительности/резистентности к гентамицину и амикацину. При этом был акцентирован высокий уровень чувствительности акинетобактерий к тигециклину и Колистину.

По результатам исследования авторы сделали вывод, что эффективными препаратами для борьбы с неферментирующими грамотрицательными микроорганизмами являются тигециклин, Колистин и фосфомицин. Устойчивость к ним проявляет менее 25 % изолятов *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.

Учитывая вышеприведенные исследования, можно сделать вывод о низкой эффективности при лечении госпитальных грамотрицательных инфекций монотерапии карбапенемами или их комбинацией с включением цефалоспоринов и фторхинолонов.

Таким образом, большинством авторов в различных географически расположенных стационарах были получены идентичные в процентном соотношении данные по резистентности, чувствительности, специфичности и клинической эффективности использования Колистина у пациентов с нозокомиальной инфекцией. На фоне знаний о механизме его действия, а также принимая во внимание различные формы выпуска (ингаляционная, инъекционная), можно считать колистиметат натрия препаратом, представляющим интерес в борьбе с инфекционными осложнениями у пациентов ОИТ различного профиля.

Конфликт интересов. Не заявлен.

Список литературы

1. Cerceo E., Deitelzweig S.B., Sherman B.M., Amin A.N. Multidrug-resistant gram-negative bacterial infection in the hospital setting: overview, implications for clinical practice, and emerging treatment options // *Macrob. Drug Resist.* — 2016. — № 2. — P. 46-53. doi: 10.1089/mdr.2015.0220.
2. Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Шевченко О.В., Тапальский Д.В. и др. Распространенность и молекулярная эпидемиология грамотрицательных бактерий, продуцирующих металло-бета-лактамазы, в России, Беларуси и Казахстане // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2012. — Т. 14, № 2. — С. 132-152.
3. Kaye K.S., Pogue J.M. Infections caused by resistant gram-negative bacteria: epidemiology and management // *Pharmaco-therapy.* — 2015. — Vol. 35, № 10. — P. 949-962. doi: 10.1002/phar.1636.
4. Pendleton J.N., Gorman S.P., Gilmore B.F. Clinical relevance of the ESKAPE pathogens // *Expert Rev. Anti Infect Ther.* — 2013. — Vol. 11, № 3. — P. 297-308. doi.org/10.1586/eri.13.12
5. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И., Сухорукова М.В. и др. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2008. — Т. 10, № 2. — С. 96-112.
6. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В. и др. и исследовательская группа «МАРАФОН» НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России, Смоленск, Россия. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2014. — Т. 16, № 4. — С. 266-272.
7. Сухорукова М.В., Эйдельштейн М.В., Скленова Е.Ю., Иванчик Н.В. и др. и исследовательская группа «МАРАФОН» НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России, Смоленск, Россия. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* в стационарах России: результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011–2012 гг. // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* — 2014. — Т. 16, № 4. — С. 273-279.
8. Hasanin A., Eladawy A., Mohamed H., Salah Y. et al. Prevalence of extensively drug-resistant gram negative bacilli in surgical intensive care in Egypt // *Pan Afr. Med. J.* — 2014. — Vol. 19. — P. 177. doi: 10.11604/pamj.2014.19.177.4307.
9. Juayang A.C., Maestral D.G. Jr, de Los Reyes G.B., Acosido M.A. et al. Review on the Antimicrobial Resistance of Pathogens from Tracheal and Endotracheal Aspirates of Patients with Clinical Manifestations of Pneumonia in Bacolod City in 2013 // *Int. J. Bacteriol.* — 2015. — Article ID 942509. doi: 10.1155/2015/942509. Epub 2015.
10. Weiner L.M., Fridkin S.K., Aponte-Torres Z., Avery L. et al. Vital Signs: Preventing Antibiotic-Resistant Infections in Hospitals — United States, 2014 // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* — 2016. — Vol. 65, № 9. — P. 235-241. doi.org/10.15585/mmwr.mm6509e1.
11. Ageevets V.A., Partina I.V., Lisitsyna E.S., Ilina E.N. et al. Emergence of carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Saint Petersburg, Russia // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2014. — Vol. 44, № 2. — P. 152-155. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2014.05.004.
12. Barantsevich E.P., Churkina I.V., Barantsevich N.E., Pelkonen J. et al. Emergence of *Klebsiella pneumoniae* producing NDM-1 carbapenemase in Saint Petersburg, Russia // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2013. — Vol. 68, № 5. — P. 1204-1206. doi: 10.1093/jac/dks503.
13. Canton R., Akova M., Carmeli Y., Giske C.G. et al.; European Network on Carbapenemases. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2012. — Vol. 18, № 5. — P. 413-431. doi: 10.1111/j.1469-0691.2012.03821.x.
14. Karaiskos I., Giamarellou H. Multidrug-resistant and extensively drug-resistant Gram-negative pathogens: current and emerging therapeutic approaches // *Expert Opin. Pharmacother.* — 2014. — Vol. 15, № 10. — P. 1351-1370. doi: 10.1517/14656566.2014.914172.
15. Dijkshoorn L., Nemec A., Seifert H. An increasing threat in hospitals: multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* // *Nat. Rev. Microbiol.* — 2007. — Vol. 5, № 12. — P. 939-951. doi: 10.1038/nrmicro1789.
16. Kempf M., Rolain J.M. Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: clinical impact and therapeutic options // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2012. — Vol. 39, № 2. — P. 105-114. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2011.10.004.
17. Hong D.J., Bae I.K., Jang I.H. et al. Epidemiology and characteristics of metallo- β -lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* // *Infect. Chemother.* — 2015. — Vol. 47, № 2. — P. 81-97.
18. Мартинович А.А. Динамика антибиотикорезистентности и эпидемиология инфекций, вызванных *Acinetobacter spp.*, в России // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.* — 2012. — Т. 14, № 2. — С. 96-105.
19. Zuger A. Back to the future with Colistin / A. Zuger // *Journal Watch.* — 2003. — № 23. — P. 104.
20. Gupta S., Govil D., Kakar P.N. Colistin and polymyxin B: A re-emergence / S. Gupta, D. Govil, P.N. Kakar et al. // *Indian J. Crit. Med.* — 2009. — № 13(2). — P. 49-53. doi: 10.4103/0972-5229.56048.
21. Nation R.L., Li J. Colistin in the 21st Century / R.L. Nation, J. Li // *Curr Opin Infect Dis.* — 2009. — № 22(6). — P. 535-543.

22. Liu Y., Wang Y., Walsh T.R. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human being in China: a microbiological and molecular biological study / Y. Liu, Y. Wang, T.R. Walsh et al. // *Lancet Infect Dis.* — 2016. — № 16. — P. 161-168. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00424-7.
23. Berlana D., Liop J.M., Fort E. Use of Colistin in the Treatment of Multiple-Drug-Resistant Gram-Negative Infections / D. Berlana, Liop J.M., E. Fort et al. // *Am J Health-Syst Pharm.* — 2005. — № 62(1). — P. 39-47. PMID: 15658071.
24. Кузовлев А.Н., Шабанов А.К., Голубев А.М., Мороз В.В. Оценка эффективности ингаляционного колестилина при нозокомиальной пневмонии // *Общая реаниматология.* — 2017. — № 13(6). — С. 60-73. doi: 10.15360/1813-9779-2017-60-60-73.
25. Зузов С.А., Зубков М.М., Кононец П.В. Проблема полирезистентности основных возбудителей нозокомиальной инфекции у хирургических пациентов в многопрофильном онкологическом стационаре / С.А. Зузов, М.М. Зубков, П.В. Кононец // *Клинический и экспериментальный хирургический журнал им. академика Б.В. Петровского.* — 2016. — № 2. — С. 25-34.
26. Magiorakos A.P., Srinivasan A., Carey R.B., Carmeli Y. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2012. — Vol. 18, № 3. — P. 268-281. doi: 10.1111/j.1469-0691.2011.03570.x.
27. Dabul A.N., Camargo I.L. Molecular characterization of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* resistant to tigecycline and daptomycin isolated in a hospital in Brazil // *Epidemiol. Infect.* — 2014. — Vol. 142, № 3. — P. 479-483.
28. Mishra N.N., Bayer A.S., Weidenmaier C. et al. Phenotypic and genotypic characterization of daptomycin-resistant methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains: relative roles of *mprF* and *dlt* operons // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9, № 9. Article ID e107426. doi: 10.1371/journal.pone.0107426. eCollection 2014.
29. Tian Y., Li T., Zhu Y., Wang B. et al. Mechanisms of linezolid resistance in staphylococci and enterococci isolated from two teaching hospitals in Shanghai, China // *BMC Microbiol.* — 2014. — Vol. 14, № 1. — P. 292. doi: 10.1186/s12866-014-0292-5.
30. Салманов А.Г. Антибиотикорезистентность нозокомиальных штаммов *Acinetobacter spp.* в хирургических стационарах Украины: результаты многоцентрового исследования (2009–2015 гг.) // *Международный журнал «Антибиотики и пробиотики».* — 2017. — № 1(1). — С. 70-82.
31. Boucher H.W., Talbot G.H., Bradley J.S. et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America // *Clin. Infect. Dis.* — 2009. — № 48(1). — P. 1-12. doi: 10.1086/605539.
32. Кондратюк В.М. Оценка резистентности к антимикробным препаратам штаммов *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, которые контаминуют боевые ранения конечностей // *Травма.* — 2017. — Т. 18, № 1. doi: org/10.22141/1608-1706.1.18.2017.95592.
33. Molecular mechanisms of sulbactam antibacterial activity and resistance determinants in *Acinetobacter baumannii* / W.F. Penwell, A.B. Shapiro, R.A. Giacobbe [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2015. — Vol. 59. — P. 1680-1689. doi: 10.1128/AAC.04808-14.
34. Pathogens present in acute mangled extremities from Afghanistan and subsequent pathogen recovery / T.E. Wallum, H.C. Yun, E.A. Rini [et al.] // *Mil. Med.* — 2015. — Vol. 180, № 1. — P. 97-103.
35. Сучасні підходи до вибору антибіотикотерапії шпитальної хірургічної інфекції, яка спричинена *Acinetobacter baumannii* / О.М. Несцеренко, Ю.В. Щербина, І.М. Бойцун [та ін.] // *Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія.* — 2015. — № 2(6). — С. 28-37.

Получено 20.01.2018 ■

Волкова Ю.В.
Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна

Роль Колістину у лікуванні нозокоміальної інфекції у пацієнтів ВІТ різного профілю

Резюме. В огляді літератури надані дані, отримані при аналізі дослідження результатів лікування пацієнтів з грамнегативною нозокоміальною інфекцією в різних географічно розташованих стаціонарах. Були розглянуті підходи до антибіотикотерапії при виявленні найбільш патогенних мікроорганізмів, що є причиною усклад-

нень у пацієнтів ВІТ різного профілю. У роботі акцентовано увагу на клінічній ефективності колістиметату натрію при лікуванні грамнегативної нозокоміальної інфекції.

Ключові слова: нозокоміальна грамнегативна інфекція; антибіотикотерапія; клінічна ефективність

Yu.V. Volkova
Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Role of Colistin in the treatment of nosocomial infection in patients of various types of intensive care units

Abstract. The literature review presents the results of treatment of patients with Gram-negative nosocomial infection in various geographically located hospitals. Approaches to antibiotic therapy were considered in the detection of the most pathogenic microorganisms, which are the cause of compli-

cations in patients of various types of intensive care units. The study focuses on the clinical efficacy of colistimethate sodium in the treatment of Gram-negative nosocomial infection.

Keywords: nosocomial Gram-negative infection; antibiotic therapy; clinical efficacy