

**Ф. С. ГЛУМЧЕР**

Зав. кафедрой анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца, главный внештатный специалист МЗ Украины по специальности «Анестезиология», д-р мед. наук, проф.

С. А. Дубров — профессор кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца, д-р мед. наук, проф.

Ю. Л. Кучин — доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии Национального медицинского университета им. А. А. Богомольца, канд. мед. наук, доц.

ПОЛИРЕЗИСТЕНТНАЯ ИНФЕКЦИЯ: АКТУАЛЬНОСТЬ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ, МЕХАНИЗМЫ, НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПАТОГЕНЫ, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА

Актуальность полирезистентной инфекции

Инфекционные заболевания в истории человечества всегда были основной причиной массовой гибели населения, особенно во время эпидемий. И хотя вирусная инфекция, особенно грипп, продолжает оставаться серьезной угрозой для людей, при бактериальных инфекциях за последние 60 лет удалось добиться значительного прогресса в снижении заболеваемости и летальности. Этот прогресс во многом связан с появлением такого вида лекарственных препаратов, как антибиотики.

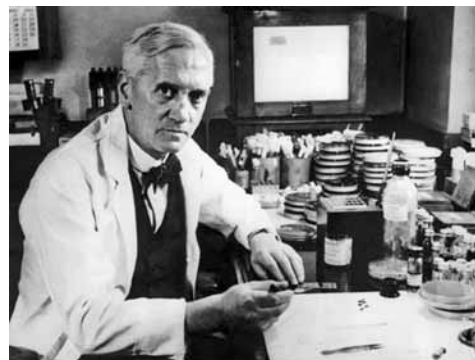
Все началось в 1928 г., когда бактериолог Александр Флеминг благодаря счастливой случайности заметил, что на чашке Петри, контаминированной плесенью, произошла ингибция роста *Staphylococcus aureus*. Это можно считать величайшим открытием в истории человечества. Через несколько лет в практике врачей появились сульфаниламидные препараты, позднее — более эффективные средства, такие как β -лактамы антибиотики, хлорамфеникол, тетрациклин, а в 50-х годах XX в. — аминогликозиды. В настоящее время на рынке имеется около 20 классов различных антибактериальных препаратов.

Антибиотики являются важными средствами, которые значительно снизили смертность населения в результате инфекционных болезней. Однако уже сейчас бывает трудно своевременно определить адекватную антибактериальную терапию и нельзя сказать, что применение самых современных антибиотиков гарантирует клинический успех при тяжелой инфекции. Так, сепсис остается одной из главных причин смертности и заболеваемости, несмотря на доступность антибиотиков расширенного спектра и высокий уровень медицинского обслуживания [95].

Частота использования, а нередко — и злоупотребления антибиотиками, за прошлые несколько десятилетий возросла в медицине, ветеринарии и сельском хозяйстве. Однако появление резистентных инфекционных агентов становится важной проблемой, которая может закончиться возрождением инфекционных болезней.

По мнению современных ученых, история инфекционных болезней может быть разделена на три эры: предантибиотическая, антибиотическая и эра резистентных к антибиотикам инфекционных заболеваний [76]. Сообщения об антибиотикорезистентности появились еще в 70-х годах XX в. [1].

Начиная с момента первого использования анти-

**Александр Флеминг**

микробных препаратов, резистентность бактерий постоянно прогрессирует [115]. Согласно данным французских исследователей за 2007 г. [59], почти 70 % инфекций в отделении интенсивной терапии (ОИТ) вызывают микроорганизмы, резистентные к одному или более антибиотикам. Центры по контролю и профилактике заболеваний сообщили, что свыше 70 % бактерий, которые вызывают госпитальные (нозокомиальные) инфекции, резистентны по крайней мере к одному из антибиотиков, обычно активных против этого вида инфекции [85].

По данным испанских и британских ученых, распространенность пациентов с полирезистентным патогеном среди больных негоспитальной пневмонией составляла 7,6 % в Испании и 3,3 % — в Великобритании [74]. При этом следует учитывать, что у госпитальных штаммов эта распространенность гораздо выше. Антибиотикорезистентность и ассоциированные гены проявляются давно и повсеместно. Быстрая эволюция и распространение «новых» антибиотических генов резистентности объясняется современной деятельностью человека и ее влиянием на экологические резистомы. Назначение антибиотиков для лечения инфекционных заболеваний играет ключевую роль в этом феномене [44].

Вследствие широкого применения антибиотиков комменсальная флора человека может приобретать резистентность [66].

Вопросы распространения и лечения полирезистентной инфекции стали серьезной проблемой здравоохранения во всем мире. При лечении заболеваний, вызванных полирезистентными к антибиотикам штаммами бактерий, значительно усложняется выбор антибактериальной терапии, особенно эмпирической. Однако даже после постановки бактериологического диагноза выбор антибиотика может быть трудной задачей. Темпы разработки и внедрения в практику новых антибиотиков отстают от темпов распространения резистентных к известным антибиотикам штаммов бактерий; особенно это касается грамотрицательных патогенов, поскольку для лечения грамположительной микрофлоры в последние годы появились новые антибиотики. Важно понять, что резистентность влияет на лечение больных с инфекцией, вызванной в том числе и исходно нерезистентными микроорганизмами [79].

Инфекции, вызванные этими патогенами, требуют повышенных затрат, длительной госпитализации и характеризуются ростом показателей заболеваемости/летальности [88].

Определение полирезистентной инфекции

Бактериальные изоляты считаются нечувствительными к антимикробному средству, если

у них обнаружена резистентность или промежуточная чувствительность к обычно активному против этой флоры антибиотику, на основании критериев Европейского комитета по тестированию антимикробной чувствительности (EUCAST), Института клинических и лабораторных стандартов (CLSI) [31] и/или Американского управления по контролю за продуктами и лекарствами (FDA).

Только приобретенная резистентность к противомикробным препаратам является основой для определения резистентности; врожденная резистентность к определенному классу антибиотиков не должна учитываться, например, резистентность Enterobacteriaceae к гликопептидам.

Все чаще и чаще, чтобы описать различную степень устойчивости к антимикробным препаратам среди бактерий, в биомедицинской литературе используют термины «полирезистентность (MDR)», «экстенсивная резистентность (XDR)» и «панрезистентность (PDR)». И хотя эти термины часто используются произвольно, создавая большой беспорядок среди исследователей, специалистов здравоохранения и общественности [38], большинство ученых термином «полирезистентность» обозначает изоляты, резистентные к представителям трех или более классов антимикробных средств, термином «экстенсивная резистентность» — резистентные ко всем, кроме одного или двух классов антибиотиков, «панрезистентность» — резистентные ко всем доступным классам антибиотиков [105]. Следует отметить, что классификация микроорганизма может изменяться от XDR до PDR, следовательно, необходимо периодически переоценивать ситуацию.

Наконец, Европейская система наблюдения устойчивости к противомикробным препаратам (EARSS), а также национальные или международные системы наблюдения очень редко сообщают о поли-, экстенсивной или панрезистентности к микроорганизмам, вероятно, из-за нехватки официальных опреде-

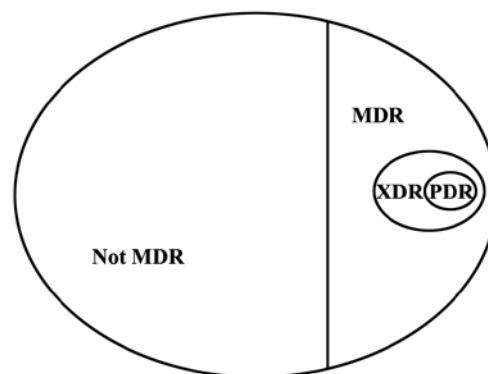


Рис. 1. Соотношение полирезистентности, экстенсивной и панрезистентности стафилококков к ванкомицину и β-лактамам [69]

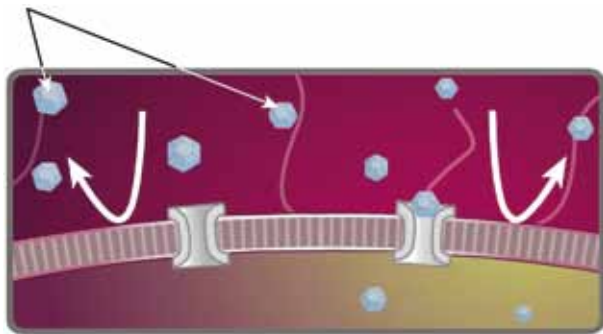
лений для этих терминов. Резистентность к карбапенемам грамотрицательных бактерий, кроме *Stenotrophomonas maltophilia*, является маркером для определения фенотипа MDR или даже XDR, потому что очень часто сопровождается резистентностью к другим классам антимикробных средств [99]. В то же время приобретенная резистентность к колистину в комбинации с резистентностью к тигециклину может быть маркером фенотипа PDR [50]. На диаграмме (рис. 1) отражено соотношение поли-, экстенсивной и панрезистентности к лекарственным средствам [69].

По данным исследования EUROBACT, 47,8 % возбудителей негоспитальных инфекций крови были полирезистентны к лекарственным средствам, включая 270 (20,5 %) экстенсивно резистентных и 5 (0,4 %) панрезистентных [93].

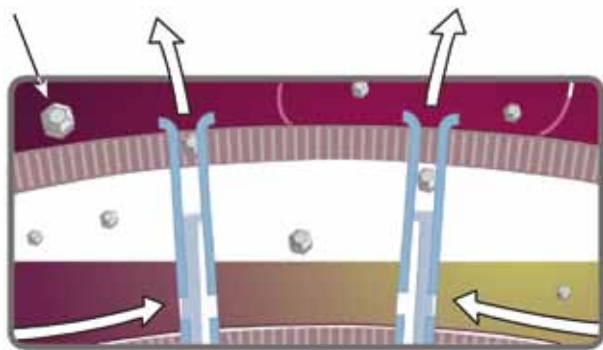
Механизмы приобретенной резистентности

Выделяют такие механизмы приобретенной резистентности:

1. Невозможность проникновения антибиотика в клетку — частичная или полная блокировка пориновых каналов наружной мембраны бактериальной клетки (рис. 2, а).



а



б

Рис. 2. Механизмы приобретенной резистентности: а — снижение способности антибиотика проникать внутрь клетки вследствие редуцирования пориновых каналов (*oprD*); б — уменьшение концентрации антибиотика внутри клетки в результате повышения активности эффлюксных насосов (*mexAB-oprM*) [112]

2. Эффлюкс — активный транспорт антибиотика из бактериальной клетки (рис. 2, б).

3. Модификация мишени — возникновение мутаций в генах, кодирующих мишени, или приобретение «чужой» ДНК, кодирующей определенные ферменты.

4. Инактивация антибиотиков — продукция бактериями ферментов, препятствующих действию антибиотиков: пенициллиназ, цефалоспоринов (цефамициназ), β -лактамаз расширенного спектра (ESBL), металло- β -лактамаз (MBL) и карбапенемаз (рис. 3).

Например, *Pseudomonas aeruginosa* уменьшает поступление антибиотика через пориновые каналы наружной мембраны, которые на 2 порядка замедляют скорость транспортировки растворенных веществ, в том числе антибиотиков, по сравнению с *Escherichia coli* [19]. Снижение проницаемости, однако, является менее значимым механизмом резистентности, чем эффлюкс. Эффлюксные насосы способствуют удалению всех токсичных для бактерии субстанций и из цитоплазмы, и из периплазмы бактериальной клетки. По крайней мере, в настоящее время изучены четыре системы полилекарственных эффлюксных насосов [110].

Однако наибольшую роль в приобретении резистентности играет продукция инактивирующих антибиотиков ферментов: β -лактамаз расширенного спектра, аминогликозидмодифицирующих ферментов, карбапенемаз. Согласно классификации, известной как схема Амблера (Ambler), β -лактамазы делятся на четыре основных класса: от А до D. Клинические изоляты *P. aeruginosa* могут продуцировать все четыре класса этих ферментов по Амблеру, включая металлоэнзимы (класс В), которые инактивируют самые активные β -лактамазные антибиотики — карбапенемы [19].

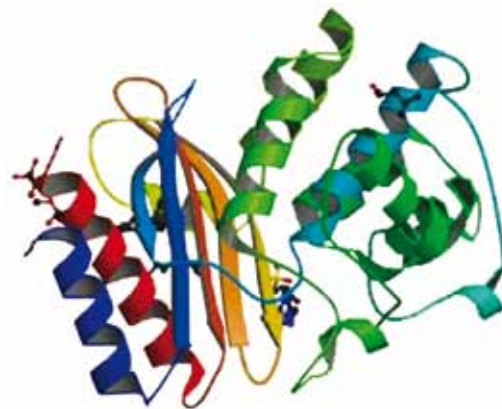


Рис. 3. β -Лактамазы расширенного спектра — ферменты, которые вырабатываются грамотрицательными палочками и обуславливают резистентность этих бактерий почти ко всем β -лактамам антибиотикам (пенициллинам, цефалоспорином) [2]

Необычная клеточная адаптируемость и выживаемость *P. aeruginosa*, выработанные тысячелетиями, теперь обеспечили состояние **панрезистентности**, которая, как правило, обусловлена конвергенцией множественных механизмов резистентности: комбинация активного эффлюкса из клетки, нарушение пориновой проницаемости и непроницаемость к аминогликозидам делает бактерию резистентной к любому классу антибиотиков, кроме полимиксинов [9].

Важную роль в развитии приобретенной резистентности играет образование биопленок. Так, *Acinetobacter baumannii* способен образовывать биопленки, особенно на интубационных трубках и инвазивных устройствах (протезы, клапаны сердца) [19]. ESBL могут гидролизировать β -лактамы антибиотики, кроме карбапенемов. Плазмиды, ответственные за продукцию ESBL, часто несут гены, кодирующие различные механизмы резистентности, и содержат множественные ферменты этого класса, которые обеспечивают инактивацию различных классов антибиотиков, резко снижая варианты антибиотикотерапии [106].

Карбапенемазы относятся к ферментам ESBL, частично или полностью гидролизующим карбапенемы. Поскольку они нередко обеспечивают лишь частичную резистентность, их наличие может быть недооценено. Наиболее клинически последовательными являются ферменты класса B (металлоэнзимы *P. aeruginosa* и представители семейства Enterobacteriaceae) и класса D (оквациллиназы *A. baumannii*) по Амблеру [78].

В последних отчетах сообщается о карбапенемазгидролизующих разновидностях β -лактамазы *Klebsiella pneumoniae* (*K. pneumoniae* карбапенемаза, или KPC) и *Enterobacter* sp. Установлено, что 24 % из 257 изолятов *K. pneumoniae* в Бруклине (Нью-Йорк, США) продуцировали β -лактамазу KPC [144].

Причины и факторы риска развития резистентности к антибиотикам:

- ✓ активное и бесконтрольное использование антибиотиков, например, с целью «лечения» гипертермии;
- ✓ неадекватное проведение антибактериальной профилактики;
- ✓ появление «некачественных» генерических (неоригинальных) препаратов;
- ✓ неадекватность выбора антибактериального препарата и его дозировки;
- ✓ генетические мутации микроорганизмов;
- ✓ отсутствие эпидемиологического контроля;
- ✓ отсутствие обратного контакта с бактериологом;

- ✓ недостаточный уровень знаний клиницистов по фармакологии, фармакодинамике, фармакокинетики, микробиологии.

Несомненно, что самой важной причиной приобретения бактериями резистентности к антибиотикам является широкое применение самих антибиотиков.

Неадекватное использование антимикробных лекарственных средств обуславливает терапевтические неудачи, повышает показатели летальности и частоту развития резистентности. У пациентов, находящихся в критическом состоянии, несоответствующий режим дозировки также может быть причиной неспособности антимикробного препарата достичь соответствующих концентраций в очаге инфекции вследствие изменения фармакокинетики лекарственного средства, вызванного патофизиологическими нарушениями [75].

Кроме того, к факторам риска развития повышенной резистентности относятся длительное пребывание в больнице, пожилой возраст, использование инвазивных устройств, иммуносупрессия, нехватка медицинского персонала и предыдущее использование антибиотиков. Повторные курсы антимикробной терапии, наличие инвазивных устройств, включая катетеры и зонды, в комбинации с ответом организма на микроорганизм, служат путями передачи и распространения резистентных форм инфекции. Однако основные факторы развития резистентности — это эмпирическая неадекватная антибиотикотерапия и длительное использование антибиотиков [45].

Длительная или неадекватная антимикробная терапия позволяет микроорганизмам видоизменяться, приспосабливаться к антибиотикам и быстро становиться новыми, доминирующими штаммами.

Эпидемиологические исследования выявили связь между использованием карбапенемов и развитием резистентности к ним [124]. По данным T. Halaby и соавторов [37], резистентность *K. pneumoniae* к колистину очень быстро развивалась после селективной деконтаминации пищеварительного канала, которая не должна применяться в отделениях, где распространены резистентные бактерии.

Особенно большой риск распространения MDR-инфекции существует в ОИТ [74]. Критическое состояние больного, необходимость интенсивной терапии, применение инвазивных методов диагностики и лечения, а также большого количества антибиотиков способствуют развитию полирезистентности и связаны с тяжелыми неблагоприятными последствиями [12]. Мужской пол, предшествующая госпитализация, присутствие в палате пациентов, колонизированных полирезистентными бактериями,

трахеотомия, применение инвазивных катетеров, большое количество назначенных антибиотиков были главными факторами риска колонизации MDR-инфекцией [83].

Однако не только пребывание в ОИТ повышает риск развития полирезистентности. Любой контакт с органами здравоохранения, недавнее стационарное лечение и, особенно, предыдущее назначение антибиотиков также значительно способствуют возникновению MDR-инфекции. Бактериемия, вызванная продуцентами ESBL, встречается главным образом у пациентов с сопутствующими заболеваниями, нуждающихся в частом стационарном лечении, и 84 % эпизодов были связаны с госпитализацией [46]. У пациентов, которым незадолго до госпитализации проводили курс антибиотикотерапии, выявлена достоверно более высокая частота резистентности к цефепиму (29 % против 7 %), пиперациллину/тазобактаму (31,9 % против 11,5 %), карбапенемам (20,0 % против 2,5 %), ципрофлоксацину (39,7 % против 17,6 %) и гентамицину (26,1 % против 7,9 %) ($p < 0,001$ для всех указанных антибиотиков); чаще наблюдались неадекватная начальная антимикробная терапия (45,4 % против 21,2 %; $p < 0,001$) и смертность в стационаре (51,3 % против 34 %; $p < 0,001$) по сравнению с пациентами, у которых отсутствовало назначение антибактериальных препаратов [58].

Пациенты, получающие неадекватную антибиотикотерапию, являются резервуаром резистентных штаммов, что повышает их распространенность в лечебном учреждении [25]. Клиницисты, определяя эмпирические режимы антимикробной терапии при подозреваемой грамотрицательной инфекции у пациентов с тяжелым сепсисом или септическим шоком, должны учитывать недавнее применение пациентом антибиотиков [58].

Помимо резистентности к антибиотикам препараты этой фармакологической группы играют большую роль в подавлении комменсальной флоры кишечника. Выявлено, что истощение этой микрофлоры у пациентов с пневмонией, вызванной *E. coli*, на фоне предшествующей антибиотикотерапии способствовало 15-кратному и 3-кратному увеличению количества бактерий соответственно в крови и пораженном легком и повышению смертности на 30 %; снижало бактериальную киллинговую активность альвеолярных макрофагов и повышало уровни IL-6 и IL-1 β , макрофагального воспалительного протеина 2 и экспрессию в легком IL-1 β [4].

Большое значение для развития полирезистентности имеют факторы, связанные с тяжелым состоянием больного. Так, перенесенный септический шок ($p = 0,04$), острый респираторный дистресс-синдром ($p = 0,01$), количество

ранее применявшихся антибиотиков ($p = 0,01$), назначение аминогликозидов ($p = 0,04$) и повторная операция ($p = 0,01$) были факторами риска полирезистентности при моновариантном анализе. Мультивариантный анализ, проведенный греческими авторами, выявил, что перенесенный септический шок ($p = 0,04$) и повторная операция ($p = 0,01$) являются независимыми предикторами полирезистентности [64].

К факторам, повышающим риск развития полирезистентности, относятся также несоблюдение медицинским персоналом правил гигиены, недостаточно эффективная уборка палат, длительное отсутствие ремонта; эти факторы особенно важны в ОИТ.

Влияние полирезистентности возбудителей инфекции на результаты лечения

По мнению большинства авторов, полирезистентность к антимикробным препаратам значительно ухудшает результаты лечения. Так, в многовариантной модели исследования EUROBACT предикторы 28-дневной смертности включали развитие MDR-инфекции, наличие неустановленного источника бактериемии (OR — 5,86, или 95 %; CI — 2,5—13,9) и неадекватное лечение [93].

Согласно данным этого же исследования, увеличение количества полирезистентных к лекарственным средствам микроорганизмов значительно осложняет лечение госпитальных инфекций крови и повышает летальность у пациентов, находящихся в критическом состоянии [93].

У пациентов с госпитальной пневмонией выявлены более высокие показатели летальности (в течение 1 мес. — 12 % против 5 %; в течение 1 года — 24 % против 9 %), большая длительность госпитализации (9 дней против 7 дней); чаще встречались неадекватность лечения (5,5 % против 1,5 %) и частота повторного поступления (18 % против 11 %) ($p < 0,05$ для каждого показателя) по сравнению с негоспитальной пневмонией [97].

По данным итальянских авторов, MDR-инфекция, как и неадекватная начальная антибиотикотерапия, может существенно увеличить длительность искусственной вентиляции [20].

Справедливости ради следует отметить, что в некоторых исследованиях получены противоречивые результаты о влиянии полирезистентности на результаты лечения больных. Так, M. J. Schwaber и соавторы [57] вначале установили высокую смертность среди пациентов, инфицированных экстенсивно резистентными возбудителями семейства Enterobacteriaceae, преимущественно карбапенемрезистентных

штаммов, однако результаты исследования с использованием метода «случай—контроль» дали основание предположить, что этот показатель статистически несущественно отличался от такового у пациентов, инфицированных карбапенемчувствительными штаммами.

В нескольких исследованиях сделано предположение, что определяющие факторы резистентности обычно снижают вирулентность бактерий [51]; однако в ходе этих же исследований обнаружено, что экстенсивно резистентные штаммы *P. aeruginosa* обладают большой способностью вызывать бактериемию.

Независимыми предикторами смертности при MDR-инфекции являются [29]:

- ✓ тяжелый сепсис или септический шок при госпитализации;
- ✓ поражение органов дыхания или неустановленные источники бактериемии;
- ✓ недавняя предыдущая госпитализация;
- ✓ тяжелое общее состояние.

Кроме отрицательного влияния MDR-инфекции на результаты лечения, нельзя забывать о возможном значительном повышении его стоимости.

Наиболее распространенные полирезистентные патогены

Каких патогенов следует особенно бояться?

Самые тяжелые, угрожающие жизни инфекции вызываются группой резистентных микроорганизмов, которых Американское общество по инфекционным болезням (IDSA) обозначило как «ESCAPE»-патогены (от англ. *escape* — ускользнуть, избегать, спастись), поскольку они эффективно «избегают» воздействия антибактериальных препаратов.

Согласно последним данным корейских исследователей, распространенность MRSA в 2011 г. достигла 63,7 % после значительного снижения в 2008 г. Количество резистентных к ванкомицину *E. faecium* уменьшилось до 24,1 %. Резистентность *A. baumannii* к имипенему и меропенему возросла с 25,4 и 28,8 % до 55,4 и 37,5 % соответственно, резистентность *E. coli* к ципрофлоксацину — с 23,9 до 30,8 %, резистентность *K. pneumoniae* к ципрофлоксацину — с 17,7 до 26,5 %. Количество продуцентов ESBL — *E. coli* и *K. pneumoniae* — также увеличилось с 8,6 до 18,4 % и с 13,6 до 28,5 % соответственно [63].

Основные грамотрицательные полирезистентные патогены:

P. aeruginosa — неферментирующая грамотрицательная палочка, обладающая такими свойствами, как врожденная резистентность ко многим классам антибактериальных препаратов, способность к развитию резистентности вследствие мутации и высокий потенциал вирулентности [47].

Распространенность полирезистентных штаммов *P. aeruginosa* за прошлое десятилетие увеличилась [51]. Этот возбудитель признан основной причиной госпитальных инфекций, связанных с инвазивными устройствами, искусственной вентиляцией легких, ожоговыми ранами или хирургическими операциями [47]. Инцидентность бактериемий, вызванных *P. aeruginosa*, в Европе увеличилась с 5,5 до 6,8 % за период с 1997 по 2002 г., согласно Программе антибактериального наблюдения SENTRY, включающей 37 медицинских центров из 15 европейских стран [86].

Относительно действительной частоты панрезистентности *P. aeruginosa* данные немногочисленны. В Словакии смертность пациентов

«ESCAPE»-патогены [41]

Возбудитель	Основные характеристики
<i>Enterococcus faecium</i>	Третий по частоте возбудитель госпитальных инфекций кровеносного русла. Возрастающая резистентность к ванкомицину
<i>Staphylococcus aureus (MRSA)</i>	Повышение резистентности к современным препаратам, высокая токсичность. Недостаток пероральных препаратов для проведения ступенчатой терапии
<i>Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli</i>	Продуценты β-лактамаз расширенного спектра действия; встречаются все чаще и вызывают тяжелые (с высокой частотой летальных исходов) инфекции. <i>K. pneumoniae</i> , продуцирующая карбапенемазы, служит причиной тяжелых инфекций в отделениях длительного ухода. Создано несколько эффективных антибактериальных препаратов, новые препараты на этапе разработки отсутствуют
<i>Acinetobacter baumannii</i>	Повсеместное повышение доли данного микроорганизма в структуре возбудителей, вызывающих нозокомиальные вспышки. Очень высокий уровень летальности. Резистентность к карбапенемам
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Повсеместное увеличение количества инфекций, вызванных <i>P. aeruginosa</i> . Резистентность к карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам
<i>Enterobacter sp.</i>	Мультирезистентность, обусловленная выработкой β-лактамаз расширенного спектра, карбапенемаз, цефалоспоринов. Увеличение количества госпитальных инфекций

при наличии колистинрезистентных грамотрицательных бактерий составляла 80 % [119]. Согласно данным отчета из Греции, только четыре из пяти пациентов с инфекциями, вызванными панрезистентными штаммами *P. aeruginosa*, остались в живых [34].

В течение длительного времени возрастающая тенденция резистентности штаммов *P. aeruginosa*, выявленных в ОИТ, наблюдалась к пиперациллину (1,2—10,6 %, $p = 0,0175$), пиперациллину/тазобактаму (1,2—12,1%, $p = 0,0008$), цефтазидиму (1,2—7,8 %, $p = 0,0064$), цефепиму (4,8—6,4 %, $p = 0,0166$), имипенему (6,0—19,1 %, $p < 0,0001$), меропенему (8,3—17 %, $p = 0,0022$) и цiproфлоксацину (13,1—31,2 %, $p = 0,0024$); также повысилась частота полирезистентности (1,2—8,5 %, $p = 0,0002$). В этих условиях важным является прямое исследование альтернативных антибиотиков, таких как полимиксины и фосфомицин [113].

Антимикробная монотерапия может быть достаточной для некоторых пациентов с MDR-инфекцией. Однако в большинстве случаев альтернативные терапевтические стратегии, а именно комбинированная антибиотикотерапия, обязаны максимизировать бактериальный киллинг и предотвращать развитие устойчивости *P. aeruginosa* к антимикробным препаратам [118].

Acinetobacter sp. — грамотрицательные организмы, которые раньше считались нормальным компонентом микрофлоры внешней среды и рассматривались как относительно авирулентный организм. Его даже игнорировали, когда выявляли в клинических анализах. Однако в последнее время комплекс *A. calcoaceticus-baumannii* рассматривается в качестве проблематичного госпитального инфекционного патогена со склонностью вызывать вспышки инфекции, особенно в ОИТ [78]. Часто этот организм становится поли-, экстенсивно резистентным, а в последнее время — и панрезистентным.

Инцидентность тяжелой инфекции, вызванной поли- и экстенсивно резистентными штаммами *A. baumannii*, повысилась во всем мире в результате: а) способности выживать в экологических резервуарах и организме человека; б) способности к накоплению механизмов резистентности с использованием мобильных генерических элементов (плазмид, транспозонов и интегронов) и появлением различных генов резистентности к антибиотикам; в) врожденной резистентности ко многим антимикробным препаратам вследствие снижения проницаемости наружной мембраны и экспрессии эффлюксных насосов [77]; г) врожденной способности к продукции β -лактамаз, таких как AmpC цефалоспорины и OXA-51/69 разновидности со свойствами карбапенемаз [70].

Acinetobacter sp. может вызывать тяжелые инфекционные болезни — вентиляторассоциированную пневмонию (ВАП), инфекции мочевых путей, эндокардит, раневую инфекцию, госпитальный менингит и сепсис, преимущественно у пациентов с иммуносупрессией. Однако истинную частоту госпитальной инфекции, вызванной *Acinetobacter sp.*, трудно оценить, потому что его выявление в клинических анализах может отражать колонизацию, а не инфекцию. Некоторые клиницисты полагают, что инфицирование *A. baumannii* у госпитализированных пациентов служит индикатором тяжести основного заболевания [60]. Согласно Программе антибактериального наблюдения резистентности к противомикробным препаратам SENTRY, было изолировано 10 патогенов, вызывающих инфекции крови в 14 европейских странах, которые участвовали в Программе в 1997—2002 гг. [86].

Были исследованы изоляты *Acinetobacter sp.* из различных сред, включая почву. Хотя генотипы изолятов *A. baumannii* из других сред отличались от клинических изолятов, наличие клинически важного и полирезистентного *Acinetobacter sp.* в окружающей среде может представлять угрозу состоянию здоровья человека [39]. *A. baumannii* признан главной причиной инфекций крови [123].

Выбор антибиотиков для лечения инфекций, вызванных карбапенемрезистентным *A. baumannii*, ограничен. При монотерапии колистин (чувствительность 97 %) и тигациклин (88 %) были двумя наиболее активными препаратами против этого возбудителя [91]. Выраженную активность также проявляют защищенные цефалоспорины (цефаперазон/сульбактам).

Enterobacteriaceae. Представителей этого семейства очень часто выявляют во всех типах клинических анализов. Среди 15 самых распространенных микроорганизмов у пациентов ОИТ в 25 европейских госпиталях в 1997—1998 гг. *E. coli* была одним из наиболее часто встречающихся инфекционных патогенов. Среди изолятов крови *E. coli* занимала 3-е место, *Enterobacter sp.* — 6-е, *K. pneumoniae* — 8-е, *Proteus mirabilis* — 10-е место в структуре инфекций, вызванных Enterobacteriaceae [105].

Среди патогенов, вызывающих госпитальную пневмонию, *E. coli* была третьей по частоте, *Enterobacter sp.* — четвертой, *K. pneumoniae* — шестой, *Serratia sp.* — седьмой. При инфекции мочевых путей *E. coli* занимает 1-е место, тогда как *K. pneumoniae* — 4-е, *Enterobacter sp.* — 6-е, *P. mirabilis* — 7-е место по частоте среди наиболее распространенных патогенов [17].

Возникновение и распространение резистентности среди Enterobacteriaceae осложняет лечение серьезных нозокомиальных

инфекций и угрожает образованием видов, резистентных ко всем имеющимся препаратам. На сегодня приблизительно 20 % инфекций, вызванных *K. pneumoniae*, и 31 %, обусловленных *Enterobacter* sp., в ОИТ США развиваются с участием штаммов, не чувствительных к цефалоспорином 3-го поколения. *K. pneumoniae* и *E. coli* — продуценты ESBL — часто демонстрируют резистентность ко многим препаратам. В настоящее время эти штаммы образуются во внегоспитальных условиях [53].

Серьезно беспокоит медицинскую общественность распространение Enterobacteriaceae, продуцирующих карбапенемазы, с пограничной чувствительностью к карбапенемам, что существенно снижает эффективность лечения вызываемых ими инфекций [42].

Вариантов терапии этих опасных заболеваний немного. К антибиотикам, используемым для лечения карбапенемрезистентных инфекций, относятся аминогликозиды, полимиксины, тигециклин, фосфомицин и темоциллин. Кроме того, показана комбинированная терапия, включающая карбапенемы. Данные ретроспективных исследований свидетельствуют об эффективности комбинированной терапии по сравнению с монотерапией инфекций крови, вызванной полирезистентными микроорганизмами из семейства Enterobacteriaceae [21].

Повышение частоты негоспитальных инфекций, обусловленных *E. coli* — продуцентом ESBL, признается главной клинической проблемой в Европе и других регионах мира [62].

Инфекции, вызванные карбапенемрезистентной *K. pneumoniae*, продуцирующей KPC, служат причиной высоких показателей смертности и представляют большую терапевтическую проблему, особенно если изоляты также резистентны к колистину [8].

Основные грамположительные полирезистентные патогены

Грамположительные бактерии вызывают широкий спектр заболеваний у иммунокомпетентных и иммуносупрессивных лиц. Несмотря на более глубокое изучение механизмов резистентности и появление новых антибиотиков, эти организмы продолжают обуславливать значительную заболеваемость и смертность, особенно при госпитальной инфекции.

Метициллинрезистентный *S. aureus* (MRSA) во всем мире является наиболее частой причиной госпитальной, а нередко — и негоспитальной инфекции [72]. Это изменение в эпидемиологии во многих исследованиях оказывает влияние на эмпирический выбор антибиотиков для лечения инфекций кожи и мягких тканей, а также негоспитальной пневмонии.

Мировой опыт свидетельствует, что лечение негоспитальной пневмонии и других инфекций дыхательных путей, вызванных пенициллинрезистентным *S. pneumoniae*, осложняется резистентностью к макролидам и β-лактамам.

Ванкомицинрезистентные *Enterococcus* sp. становятся важной причиной госпитальной инфекции и остаются резистентными к большинству стандартных антибиотиков.

Лечение болезней, вызванных резистентными грамположительными бактериями, требует адекватного использования доступных антибиотиков и повышения их эффективности [120].

S. aureus — наиболее распространенная причина эндоваскулярных инфекций, включая катетерассоциированный сепсис и инфекционный эндокардит. Гликопептиды, в частности ванкомицин (VAN), являются основной группой антибиотиков для лечения инфекции, вызванной MRSA. Однако все чаще и чаще сообщается о высоких показателях неэффективности лечения ванкомицином при инфекциях, обусловленных VAN-чувствительными штаммами MRSA. Связанные с биопленкой MRSA наиболее часто остаются нечувствительными к антибиотикотерапии [96].

B. J. Werth и соавторы [61] продемонстрировали корреляцию применения ванкомицина и появления изолятов *S. aureus* с промежуточной (VISA) и гетерогенной VISA (hVISA) чувствительностью к ванкомицину. Тяжелые инфекции, вызванные MRSA, которые согласно данным антибиотикограммы чувствительны к ванкомицину, не поддаются лечению этим антибиотиком в клинике, что проявляется повышенной летальностью таких больных и заметно сниженной эффективностью ванкомицина, вызванной ванкомицин-гетерорезистентным *S. aureus* [103].

Таким образом, для подтверждения эффективности ванкомицина в лечении MRSA-инфекций необходимы дополнительные исследования, в частности определение его минимально подавляющей концентрации (МПК), что в Украине делается крайне редко.

Актуальность полирезистентной грамположительной флоры для здравоохранения подчеркивает тот факт, что в США от MRSA-инфекций умирает большее количество пациентов, чем от СПИДа и туберкулеза, вместе взятых [41].

Антибиотики, в настоящее время используемые для лечения полирезистентной инфекции

В этом обзоре мы представим антибиотики, включая самые новые, которые могут применяться для терапии полирезистентной инфекции. В качестве монотерапии антибиотики изредка могут быть эффективны при MDR-инфекции, а при XDR- и тем более PDR-инфекции

необходима комбинированная антибиотикотерапия, поэтому приводимый ниже список включает антибиотики, которые, как правило, используют в комбинациях.

Аминогликозиды

Аминогликозиды — один из первых классов антибиотиков — могут иметь широкий спектр действия, но грамотрицательные бактерии выработали к ним резистентность. Также им свойственны такие побочные эффекты, как нефро- и ототоксичность. Это делает аминогликозиды менее желательным терапевтическим выбором по сравнению с другими антибиотиками, поэтому при MDR-инфекции их используют в комбинациях [73].

Из новых препаратов данного класса с широким спектром антимикробной активности можно назвать **плаздомицин**, который отлично переносился больными и не проявлял ото- или нефротоксичность [24]. *In vitro* он обладает активностью против многих полирезистентных грамотрицательных бактерий, включая карбапенемрезистентных представителей семейства Enterobacteriaceae [107], а также против MRSA [26]. Активность против *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* sp. несколько ниже [121]. Однако плаздомицин не оказывает воздействия на грамотрицательные штаммы, которые несут 16 ArmA и RmtC rRNA-метилазы, таким образом ограничивая их спектр против некоторых полирезистентных грамотрицательных бактерий [107].

β-Лактамы

Антибиотики этого класса используют давно, начиная с бензилпенициллина во время Второй мировой войны. Хотя к старым препаратам резистентность растет, карбапенемы и разрабатываемые новые β-лактамзы, в частности комбинированные с ингибиторами β-лактамаз, смогут противодействовать механизмам резистентности грамположительных и грамотрицательных бактерий к этим антибиотикам [82].

Цефалоспорины

К сожалению, даже к цефалоспорином 3–4-го поколения большинство грамотрицательных патогенов выработало резистентность вследствие продукции ими ESBL. **Цефтолозан** (CXA-101, FR264205) — новый препарат этого класса антибиотиков с выраженной антипсевдомонадной активностью (МПК 90 — 8 мг/мл) и активностью против многих представителей тонкокишечной флоры, но с невыраженной активностью против грамположительных и анаэробных бактерий [101]. Однако, как и другие цефалоспорины, цефтолозан неустойчив к действию ESBL и карбапе-

немаз, включая широко распространенные КРС. В связи с этим его потенциал для использования в качестве монотерапии снижается, но в комбинациях этот препарат может быть более эффективным (см. ниже).

Анти-MRSA цефалоспорины относятся к более новым β-лактамам с антибактериальной активностью против полирезистентных грамположительных патогенов. **Цефтобипрол** был первым препаратом этой группы.

Другим анти-MRSA цефалоспорином является **цефтаролин**, который одобрен FDA в 2010 г. [3] и уже зарегистрирован в Украине для лечения негоспитальной бактериальной пневмонии и осложненных инфекций кожи и мягких тканей. Киллерная активность цефтаролина против полученного в лаборатории резистентного к ампициллину мутанта *E. faecium*, интенсивно продуцирующего дикий тип PBP5, оказалась высокой. Кроме того, он инактивирует PBP5 намного быстрее, чем бензилпенициллин и цефтобипрол. По данным H. S. Sader [16], *in vitro* цефтаролин продемонстрировал мощную активность против стафилококка со сниженной чувствительностью к линезолиду, даптомицину или ванкомицину и может быть очень эффективен для лечения инфекций, вызванных этими полирезистентными кокками.

Карбапенемы

Деэскалационная терапия с применением карбапенемов минимизирует развитие резистентности, иницируя агрессивную начальную терапию и затем определяя лечение, основанное на результатах бактериологических исследований, с возможным переключением на менее дорогие антибиотики с более узким спектром действия или снижением длительности терапии.

Тиенам, в состав которого входят имипенем и циластатин натрия, подтвердил выраженную клиническую эффективность, хорошую переносимость и активность *in vitro* против важных бактериальных патогенов [98]. Несмотря на длительный период применения тиенама в Украине, он сохраняет высокую активность главным образом против полирезистентных грамотрицательных бактерий.

Однако резистентность к имипенему и другим карбапенемам все же растет. Польские исследователи изучали активность имипенема и 13 других антибиотиков против 2485 изолятов *P. aeruginosa in vitro* [84]. За 6 лет наблюдалось увеличение резистентности к имипенему с 4,3 до 18,3 %. МПК (90) имипенема возросла с 2 до 16 мг/л. Для повышения эффективности тиенама предлагается увеличить время его инфузии до 4 ч [94].

Подтверждена эффективность **меропене-ма** в качестве начальной эмпирической терапии госпитальной пневмонии, осложненных внутрибрюшных инфекций, инфекций кожи и бактериального менингита. В отличие от других антибиотиков класса β -лактамов он обнаружил активность против продуцентов ESBL. По сравнению с имипенем меропенем был незначительно более активен против грамотрицательных патогенов и чуть менее активен против грамположительных патогенов [5], последовательно продемонстрировал низкие уровни резистентности против всех изолятов Enterobacteriaceae. За годы его применения не были обнаружены широко распространенные изменения уровней резистентности. Меропенем отлично переносится детьми и взрослыми и имеет приемлемый профиль безопасности [74].

Дорипенем — сравнительно новый синтетический 1β -метил карбапенем, обладающий широким спектром активности против всех видов патогенной бактериальной флоры. Его антимикробный спектр сочетает спектры антимикробной активности меропенема и имипенема [92]. Активность дорипенема превысила 99 % против цефтазидимрезистентных или продуцентов ESBL семейства Enterobacteriaceae. В общей сложности 2722 изолята были проверены на чувствительность к широкому спектру антибиотиков с резистентностью 98,8 % для колистина и около 74 % — для левофлоксацина. Дорипенем оказался самым активным средством из карбапенемов: чувствительность изолятов составила 88,6 % по сравнению с 78,1 % для имипенема и 84,6 % — для меропенема. Изоляты из нижних дыхательных путей и изоляты из ОИТ были наименее чувствительны. В целом, полирезистентные патогены составили 14,8 % из всех высеваемых [117].

Очень важное значение для эффективности β -лактамов антибиотиков имеет фармакодинамика, а именно длительное введение препаратов. Так, дорипенем при длительной инфузии обеспечивает время, на протяжении которого концентрация антибиотика больше его МПК (Т (МПК) ≥ 40 %), на 50 % максимально эффективен для киллинга *P. aeruginosa* или *A. baumannii* и подавления изменений в профилях популяции в кратковременных экспериментах — в течение 48 ч; однако Т (МПК) 12,5—25 % усиливает изменения популяции, особенно при введении через 8 ч [38]. Поэтому применение β -лактамов в виде длительных инфузий не только улучшает результаты лечения, но и служит профилактикой полирезистентности возбудителей.

Эртапенем относится к карбапенемам группы 1. Активен против почти всех грамотрицательных патогенов и некоторых грамположительных, не обладает активностью против

P. aeruginosa, однако в отличие от фторхинолонов и цефалоспоринов не повышает резистентность к другим карбапенемам. После добавления эртапенема в Государственный формуляр лекарственных средств было обнаружено статистически значимое уменьшение количества изолятов *P. aeruginosa*, резистентных к карбапенемам группы 2 ($p = 0,003$) [6]. Однофакторный анализ обнаружил более высокую инцидентность карбапенемрезистентной *P. aeruginosa* при применении карбапенемов группы 2, аминогликозидов ($p = 0,034$) и пенициллинов ($p = 0,05$), но не эртапенема. Эти данные поддерживают стратегию назначения эртапенема, а не карбапенема группы 2, во всех случаях, когда это клинически уместно [22].

Недавно разработанный препарат **томопенем** — это новый представитель карбапенемов с усиленной активностью против разнообразных госпитальных инфекционных патогенов, включая *P. aeruginosa* и MRSA; его период полувыведения в 2 раза больше, чем у других карбапенемов, таких как имипенем и меропенем. Является многообещающим средством для лечения MDR-инфекции [108].

Полимиксины

Появление полирезистентных грамотрицательных бактерий и неэффективность новых антибиотиков при этом виде инфекции привело к возрождению полимиксинов — старого класса катионных, циклических полипептидных антибиотиков. Полимиксин В и полимиксин Е (колистин) используют в клинической практике.

В настоящее время в основном применяют **колистин (коломицин)**, который зарегистрирован в Украине. Он активен против почти всех грамотрицательных бактерий, включая разновидности *Acinetobacter*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella* и *Enterobacter*. Системное применение колистина обеспечивало эффективность воздействия на полирезистентные *P. aeruginosa* и *Acinetobacter*, чувствительные только к коломицину [43]. Активность этого препарата против карбапенемрезистентных изолятов *P. aeruginosa* подтверждают V. Н. Там и соавторы [109]. Ингаляционный колистин может быть эффективен и безопасен для лечения MDR-пневмонии, а интратекальный — для лечения менингоэнцефалита. Колистин наиболее активен против полирезистентной грамотрицательной инфекции, однако его следует применять только в случаях, когда другие антибиотики неэффективны. К возможным осложнениям относится нефротоксичность. К сожалению, в настоящее время колистин часто является единственным доступным препаратом лечения экстенсивной резистентности *P. aeruginosa*. Согласно отчету о Программе

SENTRY на 2001—2004 гг. в Европе, изоляты *P. aeruginosa* были чувствительны только к полимиксину В в 1,1 % [48], хотя в последнее время, возможно, появятся альтернативные препараты.

К препаратам с высокой активностью против грамотрицательных резистентных микроорганизмов, включая *P. aeruginosa*, относится **фосфомицин**.

Гликопептиды

К ним относятся **ванкомицин**, о котором речь шла выше, и **тейкопланин**. Как уже было сказано, антибиотики этого класса используются для лечения резистентной грамположительной инфекции. Тейкопланин, обладая приблизительно такой же активностью, как и ванкомицин, является менее токсичным.

Оксазолидоны

Линезолид как альтернатива ванкомицину эффективен при лечении MRSA-инфекции и другой резистентной грамположительной инфекции [14]. Эмпирическая терапия обеспечивала более низкую смертность и более успешную микробиологическую эрадикацию по сравнению с ванкомицином у больных с бактериемией MRSA [37]. Редкие случаи резистентности к линезолиду были обнаружены среди энтерококков [56].

Тедизолид (торезолид) и радезолид — недавно разработанные оксазолидоны с активностью в 2—4 раза более мощной, чем линезолид [87]. Проводятся дальнейшие исследования по изучению этих препаратов.

Фторхинолоны

Фторхинолоны — препараты стандартной эмпирической терапии при негоспитальной инфекции. Хотя они обладают широким спектром действия на патогенную микрофлору, резистентность к ним значительно возросла и в настоящее время используемые фторхинолоны имеют ограниченное значение в лечении резистентной грамположительной инфекции. Исключение может составить недавно разработанный **прюлифлоксацин** (prulifloxacin), МПК которого сравнивали с ципрофлоксацином, левофлоксацином и моксифлоксацином против большой коллекции штаммов ($n = 300$) *P. aeruginosa*. Среди всех фторхинолонов прюлифлоксацин имел самые низкие значения МПК (≤ 4 мг/л). Полученные *in vitro* результаты свидетельствуют, что прюлифлоксацин на сегодня является самым мощным доступным антипсевдомонадным лекарственным средством [100].

Макролиды

Данный класс антибиотиков рекомендуют применять в основном при грамположительной негоспитальной инфекции. При полирезистентности возбудителей значение этих препаратов очень ограничено.

Новыми макролидами, введенными в клиническую практику, были **кетолид**, **телитромицин** и **цетромицин** с повышенной активностью против erm-содержащих штаммов *S. pneumoniae* и *S. aureus* с фенотипом MLS, а также против стрептококков с *mef*-опосредованным эффлюксом макролида. Однако у телитромицина оказалось много побочных неблагоприятных эффектов. Поэтому перспективным является применение цетромицина и кетолида с более мощной, чем у телитромицина, активностью против полирезистентных к макролиду штаммов *S. pneumoniae*, но со сниженной активностью против изолятов энтерококков и *S. pyogenes*, которые продуцируют Erm-метиразу [23].

Селитромицин (СЕМ-101, 2-фторкетолид) — еще один новый макролид с мощной активностью против грамположительных патогенов респираторного тракта [15], но с невысокой активностью против штаммов стафилококка, нечувствительных или гетерорезистентных к ванкомицину, и против некоторых изолятов *S. aureus*.

Тетрациклины

Тетрациклины не обладают активностью против полирезистентных патогенов. После 30 лет отсутствия новых препаратов этого класса был разработан **тигациклин** (9-*t*-бутилглицил-аминопроизводный миноциклина в подклассе глицилциклинов) — тетрациклин широкого спектра действия, эффективный против полирезистентных грамотрицательных и грамположительных микроорганизмов, который может избежать рибосомной защиты и активных механизмов эффлюксной резистентности [89]. Он занимает уникальное положение в антибактериальной терапии, поскольку часто является единственным непептидным антибиотиком, сохраняющим активность против трудно поддающихся терапии инфекционных патогенов, таких как MRSA, резистентный к ванкомицину *Enterococcus* sp., *A. baumannii* и грамотрицательные бактериальные штаммы — продуценты ESBL. Тигациклин сохраняет мощную активность и широкий спектр действия против клинически важных бактерий, вызывающих инфекции во всем мире, включая полирезистентные субпопуляции микроорганизмов [102], однако малоактивен против *P. aeruginosa*.

Токсическое влияние на органы и ткани и недостаточная информация об оптимальной дозировке у большинства пациентов являются

важными ограничениями для использования тигециклина. Установлено, что он столь же эффективен и безопасен, как и стандартная антимикробная терапия, для лечения взрослых с осложненными внутрибрюшными инфекциями, осложненными инфекциями кожи и мягких тканей и негоспитальной бактериальной пневмонией. Можно ли использовать тигециклин для лечения других инфекций, включая госпитальные инфекции с высокой вероятностью полирезистентных патогенов, — вопрос сложный, требующий продолжения исследований [35].

К новым, недавно разработанным тетрацилинам, активным против MDR-инфекции, можно отнести **омадоциклин** (РТК0796), который является производным миноциклина с активностью *in vitro*, подобной тигециклину [23].

Комбинированная антибиотикотерапия

Комбинации антибиотиков против грамотрицательных бактерий

Как отмечалось выше, в большинстве случаев MDR-инфекции и практически во всех случаях XDR- и PDR-инфекции необходимо применять комбинированную антибиотикотерапию. Комбинации антибиотиков с недостаточной чувствительностью *in vitro* являются последним шансом, хотя эффективность этих режимов все же должна быть подтверждена клиническими исследованиями [67]. Одна из проблем комбинированной антибиотикотерапии — невозможность во многих случаях определить чувствительность к антибиотикам инфекционного патогена, за исключением комбинированных препаратов, которые содержат несколько антибиотиков. Поэтому клиницисты должны руководствоваться данными опубликованных исследований.

Ингибиторы β-лактамаз

Эти препараты всегда используются в комбинации с другим антибиотиком и защищают его от действия β-лактамаз, тем самым повышая его активность. К ним относятся клавулановая кислота, сульбактам, тазобактам. Потребность медицины в новых средствах, активных против инфекций, вызванных полирезистентными грамотрицательными бактериями, служит стимулом к разработке новых ингибиторов, которые в комбинации с некоторыми β-лактамами могут быть активны против ESBL-продуцентов и продуцентов карбапенемаз из семейства Enterobacteriaceae. К ним относится **авибактам** (NXL104) с diazobicycloоктановой структурой, более эффективный по сравнению с ранее разработанными ингибиторами ESBL. Он продемонстрировал синергичную активность *in vitro* и *in vivo* с цефтазидимом [40] и цефтаролином

[111] против ESBL и KPC-продуцентов семейства Enterobacteriaceae.

Примером эффективных комбинаций с ингибиторами β-лактамаз может служить **цефеперазон/сульбактам** (сульперазон и сульбактам), обладающий удовлетворительной эффективностью при MDR-инфекции, особенно вызванной *A. baumannii* [78].

Кроме того, **цефтолозан/тазобактам** продемонстрировал высокий потенциал и активность широкого спектра против многих современных изолятов семейства Enterobacteriaceae и *P. aeruginosa*, собранных в медицинских центрах США [55]. Хотя эти комбинации обеспечивают некоторую защиту против ESBL-чувствительных β-лактамов и могут также подавлять KPC-продуцирующие организмы, ни одна из них не обладает активностью против инфекционных патогенов — продуцентов MBL.

Синергизм в отношении полирезистентных грамотрицательных инфекций может возникать между β-лактамами, фторхинолонами и аминогликозидами, хотя штаммы бактерий резистентны к отдельным антибиотикам этих групп [104]. Как правило, такие комбинации содержат карбапенемы.

Приведем примеры комбинаций некоторых антибиотиков, эффективных против грамотрицательных бактерий.

Комбинация левофлоксацина с цефтазидимом или имипенемом может быть эффективной для профилактики резистентности *P. aeruginosa*, даже у штаммов с плохой чувствительностью к одному или обоим лекарственным средствам по отдельности.

Комбинированная терапия карбапенемом и колистином показала синергичность 77 % для лечения инфекций, вызванных *A. baumannii*, 44 % — для *K. pneumoniae*, 50 % — для *P. aeruginosa* с низкими показателями антагонизма для всех этих возбудителей [112]. Использование комбинированной терапии способствовало снижению резистентности *in vitro*. Дорипенем оказался активным против всех трех бактерий.

Комбинация колистина и дорипенема синергична против *K. pneumoniae* и подавляет резистентность к колистину *in vitro* в фармакокинетической/фармакодинамической модели [28].

Комбинация фосфомицина с имипенемом, меропенемом и тигециклином была эффективной в 42, 33 и 33 % случаев соответственно, а комбинация фосфомицина с колистином — эффективной против всех штаммов [80].

Интересно, что некоторые антибиотики, рекомендуемые для лечения грамположительной инфекции, усиливают активность других антибиотиков против грамотрицательных бактерий. Примером служат комбинации ванкомицина, колистина и дорипенема, которые могут дать терапевтический эффект при лечении инфек-

ции, вызванной резистентным к колистину *A. baumannii* [81]. По данным L. Phee и соавторов [90], комбинация даптомицина и колистина может быть полезной в отношении *A. baumannii*, но не для лечения инфекций, вызванных другими грамотрицательными патогенами.

Синергизм наблюдался в комбинациях рифампицин + имипенем или рифампицин + ампициллин/сульбактам для всех изолятов, но комбинация колистин + рифампицин была более эффективной. Комбинированное использование колистина и рифампицина может обеспечить хорошие результаты при лечении инфекции, которую вызывает продуцирующий ОХА-58 карбапенемазу *A. baumannii*.

На основании временно-киллерной оценки был доказан антимикробный синергизм имипенема в комбинации с колистином (75 %), тигециклином (50 %), ампициллином/сульбактамом (42 %), амикацином (42 %) и ципрофлоксацином (16 %). Однако антимикробный синергизм имипенема и перечисленных средств не выявлен среди изолятов с МПК имипенема ≥ 32 мг/л [91].

Колистин и рифампицин оказались эффективной и безопасной комбинацией для лечения тяжелых инфекций, вызванных полирезистентными штаммами *A. baumannii* [11].

Комбинация колистин + фосфомицин обеспечила самый высокий показатель эффективности лечения (67 %), который намного лучше, чем при лечении только фосфомицином ($p < 0,05$), и является многообещающим вариантом лечения для связанных с имплантатом инфекций, вызванных резистентными к фторохинолонам грамотрицательным бактериям [33].

Комбинация тигециклина и колистина показала хорошую синергичность *in vitro* для полирезистентных изолятов с высокой резистентностью к имипенему [91].

Интересная комбинация предложена для повышения активности карбапенемов 2-го поколения против продуцентов карбапенемаз [78]. Комбинацию эртапенем + дорипенем или меропенем авторы применяли у трех пациентов с бактериемией, вызванной панрезистентной КРС-положительной *K. pneumoniae* (2 пациента), и с инфекцией мочевых путей (1 пациент). Всех пациентов удалось вылечить без рецидива при дальнейшем наблюдении. Полученные результаты, вероятно, обусловлены повышенной активностью эртапенема к карбапенемазам, что препятствует деградации дорипенема/меропенема в среде этих микроорганизмов.

Комбинации антибиотиков против грамположительных бактерий

Часто для эрадикации полирезистентных грамположительных микроорганизмов необходимо применять комбинации антибиотиков, в

частности, для MRSA-инфекции с промежуточной или отсутствием чувствительности к гликопептидам.

Эмпирическая комбинация ванкомицина и β -лактам (нафциллин, оксациллин или цефазолин) для лечения стафилококковой бактериемии может улучшить прогноз заболевания [32]. Используя временно-киллерные пробы с комбинацией ванкомицин + оксациллин или цефтаролин, B. J. Werth и соавторы [61] выявили синергичность против 3 из 5 изолятов VISA и 1 из 5 — hVISA, или 5 из 5 изолятов VISA и 4 из 5 — hVISA соответственно.

β -Лактамы также повышают антибактериальную активность даптомицина против клинических штаммов MRSA и предотвращают селекцию резистентных к даптомицину дериватов. Развитие резистентности MRSA к даптомицину существенно зависело от субподавляющих концентраций антимикробных препаратов. Эти данные предполагают, что комбинация даптомицина с оксациллином или кларитромицином может затормозить развитие резистентности в случаях, требующих длительной антибиотикотерапии [18].

Комбинация β -лактам и даптомицина может существенно повысить *in vitro* и *in vivo* эффективность лечения даптомицинрезистентной MRSA-инфекции и предоставить выбор для профилактики селективной резистентности MRSA [72].

Хотя необходимы дальнейшие исследования, комбинация больших доз даптомицина и триметоприма/сульфометаксазола является основанной альтернативой лечения менингита, вызванного *S. epidermidis*, резистентным к линезолиду [122].

Профилактика полирезистентной инфекции

Как было указано выше, широкое распространение полирезистентных микроорганизмов может привести к отсутствию эффективных антибиотиков, что значительно ухудшит результаты лечения инфекционных заболеваний. Особенно это касается госпитальной инфекции. Мы должны предпринимать больше усилий, чтобы уменьшить частоту образования генов резистентности у экологических бактерий в человеческих патогенах, снизить поступление резистентных бактерий в организм человека и животных через продукты питания, окружающую среду и воду, минимизировать уровни антибиотиков и антибиотикоустойчивых бактерий, попадающих в окружающую среду. Снижение этого риска должно включать улучшенную стратегию применения антибиотиков [44]. Адекватный и активный контроль развития инфекций является жизненно важными для профилактики распространения резистентных патогенов [120].

Использование антибиотиков оказывает сильное влияние на микробный метаболизм кишечника и таким образом воздействует на здоровье человека. Доказано, что антибиотикотерапия определенных патогенных инфекций и болезней может изменить микробную экологию кишечника и метаболизм организма человека в большей степени, чем считали ранее [49].

Назначение антибиотиков — основной фактор, способствующий развитию резистентности к ним; стратегии по снижению антибиотикорезистентности должны включать разумное их использование [54]. Ключевым вопросом профилактики MDR-инфекции является упорядоченное назначение антибиотиков и прежде всего — отказ от их применения, если в этом нет необходимости. Американские авторы провели анализ исследований, изучающих влияние нецелесообразного использования антибиотиков на развитие полирезистентности. Обзор включал 24 исследования: 19 — обсервационных (из них 2 — проспективных), 5 — рандомизированных. Обнаружено, что большая продолжительность и множественные курсы антибиотиков ассоциировались с более высокой частотой резистентности [119]. В США частота назначения антибиотиков за период с 1996 по 2003 г. для детей младше 5 лет снизилась на 37 %, в возрасте 5 лет и старше — на 42 %. В регионах со значительным уровнем назначения антибиотиков выявлен более высокий показатель резистентности *S. pneumoniae* по сравнению с регионами, где антибиотики назначали реже. Применение цефалоспоринов и макролидов было связано с полилекарственной резистентностью [54].

Очень важен рациональный режим применения антибиотиков. Дезэскалация антибиотикотерапии при угрожающих жизни инфекциях является критической методикой эффективного лечения и контроля распространения инфекции и в определенной степени предотвращает злоупотребление антибиотиками [13]. Мы должны избегать назначения недостаточных доз, что часто служит причиной неэффективности лечения и развития бактериальной резистентности [45]. Понимание фармакокинетических и фармакодинамических принципов может оптимизировать использование антибиотиков, увеличивая время, при котором его концентрация выше минимальной подавляющей концентрации для β -лактамов, и максимизируя пиковый уровень или область, расположенную под кривой изменения концентрации для фторхинолонов и аминогликозидов. В настоящее время используют две стратегии контроля назначения антибиотиков [1]:

1. Проспективный аудит с интервенционной составляющей и обратной связью. Эта стратегия предполагает постоянное обсуждение назначе-

ний антибиотиков с врачами лечебного учреждения. Метод более длительный и трудоемкий, однако перспективный, поскольку предусматривает образование врачей и их осознанный выбор.

2. Формулярные ограничения и необходимость одобрения назначения определенных antimicrobных препаратов. Эта стратегия дает более быстрые результаты, особенно относительно снижения частоты использования антибиотиков. Однако при этом уменьшается роль врачей отделения в выборе антибактериального препарата, соответственно, снижается и их ответственность.

Использование маркеров инфекции позволяет избежать неоправданного назначения антибиотиков. Таким маркером может быть уровень прокальцитонина (PCT).

Прокальцитонинуправляемое назначение антибиотиков — успешная стратегия, необходимая для ограничения использования антибиотиков. Инициирование антибиотикотерапии зависит от уровня этого гормона. Назначение антибиотиков в соответствии с алгоритмом потенциально снижает развитие антибиотикорезистентности [36].

Использование прокальцитонина облегчает принятие решения о прекращении антибиотикотерапии у пациентов со злокачественными новообразованиями [68].

Уровень прокальцитонина в плазме может подтвердить диагноз бактериальной инфекции, особенно септического шока и тяжелого сепсиса. Интерлейкин-6 (IL-6) показал лучшую кинетику для контроля эффективности антибиотикотерапии [30]. Таким образом, широкое внедрение в клиническую практику определения уровня прокальцитонина помогло бы снизить неоправданное назначение антибиотиков.

Влияние частоты и режима использования antimicrobных средств на развитие резистентности к ним интуитивно принимается всеми, а результаты научных исследований обязаны убедить врачей, законодателей и общественное мнение выбирать адекватную стратегию и политику [66].

Наконец, приверженность медицинского персонала принципам контроля распространения инфекции, требующая систематического обучения и образования, создаст лучшие условия для внедрения передовой практики в данном вопросе. Только неукоснительное соблюдение этих принципов и обеспокоенность по поводу нерационального использования антибиотиков позволит предотвратить наступление следующей, постантибиотической эры.

T. N. Palmore и D. K. Henderson [65] предлагают следующие мероприятия по профилактике распространения MDR-инфекции:

- ✓ выявление лиц с повышенным риском развития этой инфекции;
- ✓ детализированное и частое обсуждение с больничным персоналом проблем, касающихся распространения этой инфекции;
- ✓ активное эпидемиологическое наблюдение;
- ✓ использование методов, облегчающих быструю идентификацию резистентных микроорганизмов;
- ✓ быстрая расшифровка механизмов резистентности;
- ✓ расщепление генома причинных изолятов микроорганизмов, при возникновении вспышки инфекции — проведение расширенных мероприятий по предотвращению контакта для всех инфицированных или колонизированных пациентов;
- ✓ ежедневная обработка раствором хлоргексидина;
- ✓ выделение оборудования, которое будет использоваться исключительно для инфицированных или колонизированных пациентов, и активная дезинфекция оборудования, которое может быть вновь использовано у неинфицированных пациентов;
- ✓ строгое выполнение гигиенических мероприятий, в частности мытье рук;
- ✓ повышенное внимание к особенностям экологической дезинфекции.

Значительное распространение энтеральной контаминации КРС *K. pneumoniae*, продуцирующей карбапенемазу, у пациентов ОИТ и высокая смертность, связанная с этой инфекцией, диктует важность ранней идентификации и изоляции таких носителей [83]. Проба с прямой проверкой СРЕ (Check-Points; Вагенинген, Нидерланды) — новая мультиплексная проба PCR в реальном времени, разработанная с целью обнаружения и дифференцировки наиболее часто встречающихся генов карбапенемаз, которые продуцируют представители семейства Enterobacteriaceae (*blaKPC*, *blaOXA-48*, *blaVIM* и *blaNDM*), с чувствительностью и специфичностью 100 % и правильной идентификацией гена(ов) карбапенемаз, существующих во всех изолятах продуцентов карбапенемаз. Однако следует признать, что широкое применение современных методик раннего выявления этих форм инфекции в Укра-

ине в настоящий момент маловероятно, что еще больше повышает риск распространения полирезистентности в нашей стране.

IDSA взяло на себя обязательство не только собирать и предоставлять информацию по проблеме антибиотикорезистентности, но и предлагать эффективные решения. В частности, кроме контроля распространения полирезистентности необходимы разработка и внедрение новых, более эффективных антибиотиков. В официальном письме от 20 ноября 2009 г., адресованном президенту США Б. Обаме и премьер-министру Ф. Рейнфельдту, представляющему службу Президента Европарламента, IDSA выразило необходимость разработки 10 новых антибиотиков к 2020 г. [41].

Совместными усилиями США и Европы планируется создать трансатлантическую специальную комиссию для решения проблемы антибиотикорезистентности, которая будет контролировать адекватное применение антимикробных препаратов в медицинской и ветеринарной областях, предпринимать меры по профилактике распространения как нозокомиальных, так и внебольничных инфекций, вызванных резистентными микроорганизмами, и разрабатывать стратегии по налаживанию поставлений новых антибактериальных препаратов на фармацевтический рынок.

В Украине проблеме полирезистентности не уделяется должного внимания, вместе с тем она может угрожать национальной безопасности, поэтому не только врачи, но и все общество должно максимально сосредоточиться на профилактике распространения этой инфекции в нашей стране.

Закончить статью хочется словами доктора А. Laura «Не далек тот день, когда все человечество поразит сокрушительное бедствие. И наступит оно не тогда, когда невозможно больше будет проводить трансплантацию органов, протезировать конечности, обеспечивать химиотерапию рака, диализ, поддерживать жизнеспособность недоношенных новорожденных, а когда практически здоровые люди начнут умирать после рутинной хирургической манипуляции или от банальных инфекций, против которых больше нет лекарства...» [66].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Козлов Р. С. Селекция резистентных микроорганизмов: концепция параллельного ущерба / Р. С. Козлов // *Клин., микробиол., антимикроб. химиотерапия.* — 2010. — Т. 12, № 4. — С. 284—292.
2. Страчунский Л. С. Бета-лактамазы расширенного спектра — быстро растущая и плохо осознаваемая угроза / Л. С. Страчунский // *Клин., микробиол., антимикроб. химиотерапия* — 2005. — № 7. — С. 92—96.
3. Acinetobacter species isolates from a range of environments: species survey and observations of antimicrobial resistance / J. Y. Choi, Y. Ki, E. A. Ko [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 74, N 2. — P. 177—180.
4. Acinetobacter baumannii infections in a surgical intensive care unit: predictors of multi-drug resistance / S. Katsaragakis, H. Markogiannakis, K. G. Toutouzas [et al.] // *World J. Surg.* — 2008. — Vol. 32, N 6. — P. 1194—1202.
5. Activities of carbapenem and comparator agents against contemporary US *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the CAPITAL surveillance program / B. J. Morrow, C. M. Pillar, J. Deane [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 75, N 4. — P. 412—416.
6. Activities of fosfomycin, tigecycline, colistin, and gentamicin against extended-spectrum- β -lactamase-producing *Escherichia coli* in a foreign-body infection model / S. Corvec, T. U. Furustrand, B. Betrisey [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2013. — Vol. 57, N 3. — P. 1421—1427.
7. Activities of vancomycin-containing regimens against colistin-resistant *Acinetobacter baumannii* clinical strains / J. A. O'Hara, L. A. Ambe, L. G. Casella [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2013. — Vol. 57, N 5. — P. 2103—2108.
8. Activity of ACHN-490 against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolates from patients in US hospitals / F. C. Tenover, I. Tickler, E. S. Armstrong [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents* — 2011. — Vol. 38. — P. 352—354.
9. Activity of aminoglycosides, including ACHN-490, against carbapenem-resistant Enterobacteriaceae isolates / D. M. Livermore, S. Mushtaq, M. Warner [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2011. — Vol. 66. — P. 48—53.
10. Aeschlimann J. R. The role of multidrug efflux pumps in the antibiotic resistance of *Pseudomonas aeruginosa* and other Gram-negative bacteria / J. R. Aeschlimann // *Pharmacother.* — 2003. — Vol. 23, N 7. — P. 916—924.
11. Altering the proclivity towards daptomycin resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* using combinations with other antibiotics / A. D. Berti, J. E. Wergin, G. G. Girdaukas [et al.] // *Antimicrob. Agents. Chemother.* — 2012. — Vol. 56, N 10. — P. 5046—5053.
12. Angebault C. Antimicrobial agent exposure and the emergence and spread of resistant microorganisms: issues associated with study design / C. Angebault, A. Andremont // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 32, N 5. — P. 581—595.
13. Antimicrobial activity of a novel aminoglycoside, ACHN-490, against *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* from New York City / D. Landman, P. Kelly, M. Backer [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2011. — Vol. 66. — P. 332—334.
14. Antimicrobial activity of ceftaroline tested against *Staphylococci* with reduced susceptibility to linezolid, daptomycin, or vancomycin from U.S. hospitals, 2008 to 2011 / H. S. Sader, R. K. Flamm, R. N. Jones // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2013. — Vol. 57, N 7. — P. 3178—3181.
15. Antimicrobial activity of ceftolozane-tazobactam tested against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* with various resistance patterns isolated in U.S. hospitals (2011—2012) / D. J. Farrell, R. K. Flamm, H. S. Sader, R. N. Jones // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2013. — Vol. 57, N 12. — P. 6305—6310.
16. Antimicrobial activity of CXA-101, a novel cephalosporin tested in combination with tazobactam against Enterobacteriaceae, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Bacteroides fragilis* strains having various resistance phenotypes / H. S. Sader, P. R. Rhomberg, D. J. Farrell, R. N. Jones // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2011. — Vol. 55. — P. 2390—2394.
17. Appropriateness of empirical treatment and outcome in bacteremia caused by extended-spectrum- β -lactamase-producing bacteria / F. N. Frakking, W. C. Rottier, J. W. Dorigo-Zetsma [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2013. — Vol. 57, N 7. — P. 3092—3099.
18. Biedenbach D. J. Occurrence and antimicrobial resistance pattern comparisons among bloodstream infection isolates from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997—2002) / D. J. Biedenbach, G. J. Moet, R. N. Jones // *Diagnost. Microbiol. Infect. Dis.* — 2004. — Vol. 50, N 1. — P. 59—69.
19. Building communication networks: international network for the study and prevention of emerging antimicrobial resistance / H. M. Richet, J. Mohammed, L. C. McDonald, W. R. Jarvis // *Emerg. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 7, N 2. — P. 319—322.
20. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes / D. van Duin, K. S. Kaye, E. A. Neuner, R. A. Bonomo // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 75, N 2. — P. 115—120.
21. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: a review of treatment and outcomes. Daptomycin plus trimethoprim/sulfamethoxazole combination therapy in post-neurosurgical meningitis caused by linezolid-resistant *Staphylococcus epidermidis* / A. Vena, M. Falcone, E. Comandini [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 76, N 1. — P. 99—102.
22. Carvalhaes C. G. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* in the intensive care unit: a real challenge to physicians, scientific community, and society / C. G. Carvalhaes, R. Cayô, A.C. Gales // *Shock.* — 2013. — Vol. 39, Suppl. 1. — P. 32—37.

23. Characteristics and determinants of outcome of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care units: the EUROBACT International Cohort Study / A. Tabah, D. Koulenti, K. Laupland [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2012. — Vol. 38, N 12. — P. 1930—1945.
24. Chastre J. Evolving problems with resistant pathogens / J. Chastre // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2008. — Vol. 14, Suppl. 3. — P. 3—14.
25. Chen L. W. Commensal microflora contribute to host defense against *Escherichia coli* pneumonia through Toll-like receptors / L. W. Chen, P. H. Chen, C. M. Hsu // *Shock.* — 2011. — Vol. 36, N 1. — P. 67—75.
26. Clinical outcomes of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care unit patients / M. Tumbarello, G. De Pascale, E. M. Trecarichi [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2013. — Vol. 39, N 4. — P. 682—692.
27. Colistin and rifampicin in the treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections / M. Bassetti, E. Repetto, E. Righi [et al.] // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2008. — Vol. 61, N 2. — P. 417—420.
28. Community-associated extended-spectrum β -lactamase-producing *Escherichia coli* infection in the United States / Y. Doi, Y. S. Park, J. I. Rivera [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 56, N 5. — P. 641—648.
29. Comparative in vitro antimicrobial susceptibilities and synergistic activities of antimicrobial combinations against carbapenem-resistant *Acinetobacter* species: *Acinetobacter baumannii* versus *Acinetobacter* genospecies 3 and 13TU / W. H. Sheng, J. T. Wang, S. Y. Li [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 70, N 3. — P. 380—386.
30. Comparisons of parenteral broad-spectrum cephalosporins tested against bacterial isolates from pediatric patients: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1998—2004) / R. N. Jones, H. S. Sader, T. R. Fritsche, S. Pottumarthy // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 59, N 2. — P. 199—209.
31. Cook P. P. Reduction in fluoroquinolone use following introduction of ertapenem into a hospital formulary is associated with improvement in susceptibility of *Pseudomonas aeruginosa* to group 2 carbapenems: a 10-year study / P. P. Cook, M. Gooch, S. Rizzo // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2011. — Vol. 55, N 12. — P. 5597—5601.
32. Correlations of antibiotic use and carbapenem resistance in enterobacteriaceae / M. McLaughlin, M. R. Advincola, M. Malczynski [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2013. — Vol. 57, N 10. — P. 5131—5133.
33. Effect of antibiotic prescribing in primary care on antimicrobial resistance in individual patients: systematic review and meta-analysis / C. Costelloe, C. Metcalfe, A. Lovering [et al.] // *BMJ.* — 2010. — Vol. 340. — P. 20—96.
34. Effectiveness and nephrotoxicity of intravenous colistin for treatment of patients with infections due to polymyxin-only-susceptible (POS) gram-negative bacteria / M. E. Falagas, S. K. Kasiakou, D. P. Kofteridis [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 25, N 9. — P. 596—599.
35. Efficacy of human-simulated exposures of tompenem (formerly CS-023) in a murine model of *Pseudomonas aeruginosa* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection / K. Sugihara, K. Tateda, N. Yamamura [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2011. — Vol. 55, N 11. — P. 5004—5009.
36. El Solh A. A. Update on the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia / A. A. El Solh, A. A. Alhajhusain // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2009. — Vol. 64, N 2. — P. 229—238.
37. Emergence of colistin resistance in enterobacteriaceae after the introduction of selective digestive tract decontamination in an intensive care unit / T. Halaby, N. Al Naiemi, J. Kluytmans [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2013. — Vol. 57, N 7. — P. 3224—3229.
38. Emergence of KPC-possessing *Klebsiella pneumoniae* in Brooklyn, New York: epidemiology and recommendations for detection / S. Bratu, M. Mooty, S. Nichani [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2005. — Vol. 49, N 7. — P. 3018—3020.
39. Epidemiology of bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii* and impact of drug resistance to both carbapenems and ampicillin-sulbactam on clinical outcomes / T. Chopra, D. Marchaim, R. A. Awali [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2013. — Vol. 57, N 12. — P. 6270—6275.
40. Esposito S. Antimicrobial treatment for Intensive Care Unit (ICU) infections including the role of the infectious disease specialist / S. Esposito, S. Leone // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2007. — Vol. 29, N 5. — P. 494—500.
41. Evaluation of ceftazidime and NXL104 in two murine models of infection due to KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* / A. Endimiani, K. M. Hujer, A. M. Hujer [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2011. — Vol. 55. — P. 82—85.
42. Extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk of bloodstream infection in hospitalized patients / C. Peña, S. Gómez-Zorrilla, C. Suarez [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 31, N 10. — P. 2791—2797.
43. Falagas M. E. Pandrug resistance (PDR), extensive drug resistance (XDR), and multidrug resistance (MDR) among Gram-negative bacilli: need for international harmonization in terminology / M. E. Falagas, D. E. Karageorgopoulos // *Clin. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 46, N 7. — P. 1121—1122.
44. Fish D. N. Antimicrobial resistance: factors and outcomes / D. N. Fish, M. J. Ohlinger // *Crit. Care Clin.* — 2006. — Vol. 22, N 2. — P. 291—311.
45. Fluit A. C. European SENTRY participants. Frequency of isolation and antimicrobial resistance of gram-negative and gram-positive bacteria from patients in intensive care units of 25 European university hospitals participating in the European arm of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program 1997—1998 / A. C. Fluit, J. Verhoef, F. J. Schmitz // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2001. — Vol. 20, N 9. — P. 617—625.
46. Gales A. C. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001—2004) / A. C. Gales, R. N. Jones, H. S. Sader // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2006. — Vol. 12, N 4. — P. 315—321.

47. Giamarellou H. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? / H. Giamarellou, A. Antoniadou, K. Kanellakopoulou // *Intern. J. Antimicrob. Agents.* — 2008. — Vol. 32, N 2. — P. 106—119.
48. Giamarellou H. Current therapies for *Pseudomonas aeruginosa* / H. Giamarellou, K. Kanellakopoulou // *Crit. Care Clin.* — 2008. — Vol. 24, N 2. — P. 261—278.
49. Global challenge of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* / F. Perez, A. M. Hujer, K. M. Hujer [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2007. — Vol. 51, N 10. — P. 3471—3784.
50. Goldstein E. J. Clinical and economic impact of common multidrug-resistant Gram-negative bacilli / E. J. Goldstein, D. M. Citron // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2009. — Vol. 63, N 4. — P. 447—454.
51. Gut microbiota disturbance during antibiotic therapy: a multi-omic approach / A. E. Pérez-Cobas, M. J. Gosalbes, A. Friedrichs [et al.] // *Gut.* — 2013. — Vol. 62, N 11. — P. 1591—1601.
52. Hawkey P. M. The growing burden of antimicrobial resistance / P. M. Hawkey // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2008. — Vol. 62, Suppl 1. — P. 1—9.
53. High activity of meropenem against Gram-negative bacteria from a paediatric Intensive Care Unit, 2001—2005 / J. A. Patzer, D. Dzierzanowska, A. Pawinska, P. J. Turner // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2007. — Vol. 29, N 2. — P. 153—158.
54. Huh K. Continuous increase of the antimicrobial resistance among gram-negative pathogens causing bacteremia: a nationwide surveillance study by the Korean Network for Study on Infectious Diseases (KONSID) / K. Huh, J. Kim, S. Y. Cho // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 76, N 4. — P. 477—482.
55. Impact of bolus dosing versus continuous infusion of piperacillin and tazobactam on the development of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* / T. W. Felto, J. Goodwin, L. O'Connor [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2013. — Vol. 57, N 12. — P. 5811—5819.
56. Impact of previous antibiotic therapy on outcome of Gram-negative severe sepsis / M. T. Johnson, R. Reichley, J. Hoppe-Bauer [et al.] // *Crit. Care Med.* — 2011. — Vol. 39, N 8. — P. 1859—1865.
57. In vitro activity of beta-lactams in combination with other antimicrobial agents against resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* / W. Song, H. J. Woo, J. S. Kim, K. M. Lee // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2003. — Vol. 21, N 1. — P. 8—12.
58. In vitro activity of ceftaroline against Gram-positive and Gram-negative pathogens isolated from patients in Canadian hospitals in 2009 / J. A. Karlowsky, H. J. Adam, M. R. Decorby [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2011. — Vol. 55. — P. 2837—2846.
59. In vitro activity of fosfomicin in combination with imipenem, meropenem, colistin and tigecycline against OXA 48-positive *Klebsiella pneumoniae* strains / E. Evren, O. K. Azap, Ş. Çolakoğlu, H. Arslan // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 76, N 3. — P. 335—338.
60. In vitro and in vivo antibacterial activities of a novel glycylicycline, the 9-t-butylglycylamido derivative of minocycline (GAR-936) / P. J. Petersen, N. V. Jacobus, W. J. Weiss [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 1999. — Vol. 43. — P. 738—744.
61. In vivo efficacy of a human-simulated regimen of ceftaroline combined with NXL104 against extended-spectrum-beta-lactamase (ESBL)-producing and non-ESBL-producing Enterobacteriaceae / D. E. Wiskirchen, J. L. Crandon, G. H. Furtado [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2011. — Vol. 55. — P. 3220—3225.
62. Influence of procalcitonin on decision to start antibiotic treatment in patients with a lower respiratory tract infection: insight from the observational multicentric ProREAL surveillance / F. Dusemund, B. Buche, S. Meyer [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 32, N 1. — P. 51—60.
63. Jaruratanasirikul S. Korean Network for Study on Infectious Diseases (KONSID). Collaborators (33) Continuous increase of the antimicrobial resistance among gram-negative pathogens causing bacteraemia: a nationwide surveillance study by the Korean Network for Study on Infectious Diseases (KONSID). Comparison of the pharmacodynamics of imipenem in patients with ventilator-associated pneumonia following administration by 2 or 0.5 h infusion / S. Jaruratanasirikul, T. Sudsai // *Antimicrob. Chemother.* — 2009. — Vol. 63, N 3. — P. 560—563.
64. Kollef M. H. Optimizing antibiotic therapy in the intensive care unit setting / M. H. Kollef // *Crit. Care.* — 2001. — Vol. 5, N 4. — P. 189—195.
65. KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* enteric colonization acquired during intensive care unit stay: the significance of risk factors for its development and its impact on mortality / M. Papadimitriou-Olivgeris, M. Marangos, F. Fligou [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 77, N 2. — P. 169—173.
66. Laura A. Antibiotics: will we have what we need? [El. resource] / A. Laura, R. N. Stokowski URL: [MShttp://www.medscape.com/viewarticle/715971_print/2/17/2010](http://www.medscape.com/viewarticle/715971_print/2/17/2010).
67. Laura A. Emerging antibiotics: will we have what we need? / A. Laura, R. N. Stokowski // [MS-http://www.medscape.com/viewarticle/715971_print/2/17/2010](http://www.medscape.com/viewarticle/715971_print/2/17/2010).
68. Livermore D. M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: our worst nightmare? / D. M. Livermore // *Clin. Infect. Dis.* — 2002. — Vol. 34, N 5. — P. 634—640.
69. McConeghy K.W. The empirical combination of vancomycin and a β -lactam for Staphylococcal bacteremia / K. W. McConeghy, S. C. Bleasdale, K. A. Rodvold // *Clin. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 57, N 12. — P. 1760—1765.
70. Microbial aetiology of healthcare associated pneumonia in Spain: a prospective, multicentre, case-control study / E. Polverino, A. Torres, R. Menendez [et al.] // *Thorax.* — 2013. — Vol. 68, N 11. — P. 1007—1014.
71. Microbiological rationale for the utilisation of prulifloxacin, a new fluoroquinolone, in the eradication of serious infections caused by *Pseudomonas aeruginosa* / S. Roveta, A. M. Schito, A. Marchese, G. C. Schito // *Int. J. Antimicrob. Agents.* — 2005. — Vol. 26, N 5. — P. 366—372.
72. Mohr J. F. Update on the efficacy and tolerability of meropenem in the treatment of serious bacterial

- infections / J. F. Mohr // *Clin. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 47, Suppl. 1. — P. 41—51.
73. Multidrug-resistant pathogens in hospitalised patients coming from the community with pneumonia: a European perspective / S. Aliberti, C. Cilloniz, J. D. Chalmers [et al.] // *Thorax.* — 2013. — Vol. 68, N 11. — P. 997—999.
 74. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact / V. Aloush, S. Navon-Venezia, Y. Seigman-Igra [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2006. — Vol. 50, N 1. — P. 43—48.
 75. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance / A. P. Magiorakos, A. Srinivasan, R. B. Carey [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2012. — Vol. 18. — P. 268—281.
 76. Nordmann P. Emerging carbapenemases in Gram-negative aerobes / P. Nordmann, L. Poirel // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2002. — Vol. 8, N 6. — P. 321—331.
 77. Novel combinations of vancomycin plus ceftaroline or oxacillin against methicillin-resistant vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* (VISA) and heterogeneous VISA / B. J. Werth, C. Vidailiac, K. P. Murray [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2013. — Vol. 57, N 5. — P. 2376—2379.
 78. On behalf of react-action on antibiotic resistance / C. G. Giske, D. L. Monnet, O. Cars, Y. Carmeli // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2008. — Vol. 52, N 3. — P. 813—821.
 79. On behalf of the Active Bacterial Core Surveillance (ABCs) Team outpatient antibiotic prescribing and nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae* in the United States, 1996—2003 / L. A. Hicks, Y. W. Chien, T. H. Taylor [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 53, N 7. — P. 631—639.
 80. Outcome of infections due to pandrug-resistant (PDR) Gramnegative bacteria / M. E. Falagas, I. A. Bliziotis, S. K. Kasiakou [et al.] // *BMC Infect Dis.* — 2005. — Vol. 5, N 1. — P. 24.
 81. Page G. P. New molecules from old classes: revisiting the development of beta-lactams / G. P. Page, J. Heim // *Drugs.* — 2009. — Vol. 12. — P. 561—565.
 82. Palmore T. N. Managing transmission of carbapenem-resistant enterobacteriaceae in healthcare settings: a view from the trenches / T. N. Palmore, D. K. Henderson // *Clin. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 57, N 11. — P. 1593—1599.
 83. Paterson D. L. Resistance in gram-negative bacteria: enterobacteriaceae / D. L. Paterson // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 119, N 6, Suppl. 1. — P. 20—28.
 84. Pea F. Dosing nomograms for attaining optimum concentrations of meropenem by continuous infusion in critically ill patients with severe gram-negative infections: a pharmacokinetics/pharmacodynamics-based approach / F. Pea, P. Viale, P. Cojutti, M. Furlanut // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2012. — Vol. 56, N 12. — P. 6343—6348.
 85. Peterson L. R. Squeezing the antibiotic balloon: the impact of antimicrobial classes on emerging resistance / L. R. Peterson // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2005. — Vol. 11, Suppl. 5. — P. 4—16.
 86. Pharmacodynamics of the antibacterial effect of and emergence of resistance to doripenem in *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* in an in vitro pharmacokinetic model / K. E. Bowker, A. R. Noel, S. G. Tomaselli [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2012. — Vol. 56, N 10. — P. 5009—5015.
 87. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial drugs in intensive care unit patients / R. S. Macedo, J. H. Onita, M. P. Wille [et al.] // *Shock.* — 2013. — Vol. 39, Suppl. 1. — P. 24—28.
 88. Pharmacokinetics and safety of single and multiple doses of ACHN-490 injection administered intravenously in healthy subjects / R. T. Cass, C. D. Brooks, N. A. Havrilla [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2011. — Vol. 55. — P. 5874—5880.
 89. Phee L. In vitro activity of daptomycin in combination with low-dose colistin against a diverse collection of Gram-negative bacterial pathogens / L. Phee, M. Hornsey, D. W. Wareham // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 32, N 10. — P. 1291—1294.
 90. Poirel L. Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*: mechanisms and epidemiology / L. Poirel, P. Nordmann // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2006. — Vol. 12, N 9. — P. 826—836.
 91. Predictors of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* acquisition among hospitalized adults and effect of acquisition on mortality / M. J. Schwaber, S. Klarfeld-Lidji, S. Navon-Venezia [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2008. — Vol. 52, N 3. — P. 1028—1033.
 92. Predictors of mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: the role of empiric antibiotic therapy / J. Gómez, E. García-Vázquez, R. Baños [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2007. — Vol. 26, N 4. — P. 239—245.
 93. Prevalence, resistance mechanisms, and susceptibility of multidrug-resistant bloodstream isolates of *Pseudomonas aeruginosa* / V. H. Tam, K. T. Chang, K. Abdelraouf [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2010. — Vol. 54, N 3. — P. 1160—1164.
 94. Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis / D. W. Jekarl, S. Y. Lee, J. Lee [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 75, N 4. — P. 342—347.
 95. *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia upon hospital admission: risk factors for mortality and influence of inadequate empirical antimicrobial therapy / V. Schechner, T. Gottesman, O. Schwartz [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 71, N 1. — P. 38—45.
 96. Reduced vancomycin susceptibility in an in vitro catheter-related biofilm model correlates with poor therapeutic outcomes in experimental endocarditis due to methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / W. Abdelhady, A. S. Bayer, K. Seidl [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2013. — Vol. 57, N 3. — P. 1447—1454.
 97. Rice L. B. Challenges in identifying new antimicrobial agents effective for treating infections with *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* / L. B. Rice // *Clin. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 43, Suppl. 2. — P. 100—105.

98. Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacteremia in intensive care unit patients / C. Routsis, M. Pratikaki, E. Platsouka [et al.] // *Intensive Care Med.* — 2013. — Vol. 39, N 7. — P. 1253—1261.
99. Rivera A. M. Current concepts in antimicrobial therapy against select gram-positive organisms: methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, penicillin-resistant *Pneumococci*, and vancomycin-resistant *Enterococci* / A. M. Rivera, H. W. Boucher // *Mayo Clin. Proc.* — 2011. — Vol. 86, N 12. — P. 1230—1243.
100. Rubinstein E. Pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* / E. Rubinstein, M. H. Kollef, D. Nathwani // *Clin. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 1, N 46, Suppl. 5. — P. 378—385.
101. Sader H. S. Tigecycline activity tested against antimicrobial resistant surveillance subsets of clinical bacteria collected worldwide (2011) / H. S. Sader, R. K. Flamm, R. N. Jones // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 76, N 2. — P. 217—221.
102. Sakoulas G. Increasing antibiotic resistance among methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains / G. Sakoulas, R. C. Moellering // *Clin. Infect. Dis.* — 2008. — Vol. 1, N 46, Suppl. 5. — P. 360—367.
103. Samraj R. S. Role of biomarkers in sepsis care / R. S. Samraj, B. Zingarelli, H. R. Wong // *Shock.* — 2013. — Vol. 40, N 5. — P. 358—365.
104. Souli M. Emergence of extensively drug-resistant and pandrug-resistant Gram-negative bacilli in Europe [El. resource] / M. Souli, I. Galani, H. Giamarelou // *EUROSURVEILLANCE.* — 2008. — Vol. 13. — URL: www.eurosurveillance.org
105. Stein G. E. Antimicrobial resistance in the hospital setting: impact, trends, and infection control measures / G. E. Stein // *Pharmacother.* — 2005. — Vol. 25, N 10. — P. 44—54.
106. Stein G. E. Tigecycline: an update / G. E. Stein, T. Babinchak // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 75, N 4. — P. 331—336.
107. Structure-activity relationships of diverse oxazolidinones for linezolid-resistant *Staphylococcus aureus* strains possessing the *cfr* methyltransferase gene or ribosomal mutations / J. B. Locke, J. Finn, M. Hilgers [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2010. — Vol. 54. — P. 5337—5343.
108. Sutcliffe J. A. Antibiotics in development targeting protein synthesis / J. A. Sutcliffe // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2011. — Vol. 1. — P. 122—152.
109. Synergistic activity of colistin plus rifampin against colistin-resistant KPC-producing *Klebsiella pneumoniae* / C. Tascini, E. Tagliaferri, T. Giani [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2013. — Vol. 57, N 8. — P. 3990—3993.
110. Synthesis and spectrum of the neoglycoside ACHN-490 / J. B. Aggen, E. S. Armstrong, A. A. Goldblum [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2010. — Vol. 54. — P. 4636—4642.
111. Systematic review and meta-analysis of in vitro synergy of polymyxins and carbapenems / O. Zusman, T. Avni, L. Leibovici [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2013. — Vol. 57, N 10. — P. 5104—5111.
112. Tanimoto K. Fluoroquinolone enhances the mutation frequency for meropenem-selected carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*, but use of the high-potency drug doripenem inhibits mutant formation / K. Tanimoto, H. Tomita, S. Fujimoto // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2008. — Vol. 52, N 10. — P. 3795—3800.
113. The combination of colistin and doripenem is synergistic against *Klebsiella pneumoniae* at multiple inocula and suppresses colistin resistance in an in vitro pharmacokinetic/pharmacodynamic model / Z. Z. Deris, H. H. Yu, K. Davis [et al.] // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2012. — Vol. 56, N 10. — P. 5103—5112.
114. The effects of group 1 versus group 2 carbapenems on imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: an ecological study / Y. Carmeli, S. K. Lidji, E. Shabtai [et al.] // *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* — 2011. — Vol. 70, N 3. — P. 367—372.
115. The global impact of drug resistance / D. H. Howard, R. D. Scott, R. Packard, D. Jones // *Clin. Infect. Dis.* — 2003. — Vol. 36, Suppl. 1. — P. 4—10.
116. The in vitro evaluation of solithromycin (CEM-101) against pathogens isolated in the United States and Europe (2009) / D. J. Farrell, M. Castanheira, H. S. Sader, R. N. Jones // *J. Infect.* — 2010. — Vol. 61. — P. 476—483.
117. The problem of antimicrobial resistance [El. resource] / National Institute of Allergy and Infectious Diseases. — April 2006. — <http://www.niaid.nih.gov/factsheets/antimicro.htm>.
118. The scourge of antibiotic resistance: the important role of the environment / R. L. Finley, P. Collignon, D. G. Larsson [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 57, N 5. — P. 704—710.
119. Thirteen years of antibiotic susceptibility surveillance of *Pseudomonas aeruginosa* from intensive care units and urology services in the Netherlands / P. D. Croughs, B. Li, J. A. Hoogkamp-Korstanje, E. Stobberingh // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2013. — Vol. 32, N 2. — P. 283—288.
120. Two decades of imipenem therapy / A. C. Rodloff, E. J. Goldstein, A. Torres // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2006. — Vol. 58, N 5. — P. 916—929.
121. Utility and safety of procalcitonin in an antimicrobial stewardship program (ASP) in patients with malignancies / Y. X. Liew, W. Lee, Y. Y. Cai [et al.] // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 31, N 11. — P. 3041—3046.
122. Vila J. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii* / J. Vila, S. Marti, J. Sanchez-Céspedes // *J. Antimicrob. Chemother.* — 2007. — Vol. 59, N 6. — P. 1210—1215.
123. Wayne P. A. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; nineteenth informational supplement. CLSI document M100-S19 / P. A. Wayne // *Clinical and Laboratory Standards Institute.* — 2009. — Vol. 29, N 3. — P.
124. β -Lactams increase the antibacterial activity of daptomycin against clinical methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains and prevent selection of daptomycin-resistant derivatives / S. Mehta, C. Singh, K. B. Plata // *Antimicrob. Agents Chemother.* — 2012. — Vol. 56, N 12. — P. 6192—6200.

РЕЗЮМЕ

ПОЛІРЕЗИСТЕНТНА ІНФЕКЦІЯ: АКТУАЛЬНІСТЬ, ВИЗНАЧЕННЯ, МЕХАНІЗМИ, НАЙПОШИРЕНІШІ ПАТОГЕНИ, ЛІКУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА

Ф. С. Глумчер, С. О. Дубров, Ю. Л. Кучин

Інфекційні захворювання залишаються одним із важливих і складних завдань у повсякденній практиці лікаря. Широке і часто необґрунтоване застосування антибактерійних препаратів дало змогу значно знизити рівень летальності внаслідок інфекцій, у тому числі нозокоміальних. Проте іноді буває вкрай складно своєчасно призначити адекватну антибактерійну терапію, до того ж вона не завжди супроводжується клінічним успіхом. Однією з причин такої ситуації є наростаюча резистентність мікроорганізмів — збудників нозокоміальних інфекцій і насамперед нозокоміальної флори відділень інтенсивної терапії (ВІТ).

За даними французьких дослідників за 2007 р., майже 70 % інфекцій у ВІТ спричиняють мікроорганізми, резистентні до одного або більше антибіотиків.

У статті наведено огляд результатів сучасних досліджень, спрямованих на вивчення збудників, нозокоміальних інфекційних ускладнень, епідеміології, методів діагностики і тактики антибактерійної терапії інфекцій, спричинених полірезистентними збудниками.

Ключові слова: полірезистентна інфекція, актуальність, механізми, лікування, профілактика.

ПОЛИРЕЗИСТЕНТНЫЕ ИНФЕКЦИИ: АКТУАЛЬНОСТЬ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ, МЕХАНИЗМЫ, НАИБОЛЕЕ РАСПРОСТРАНЕННЫЕ ПАТОГЕНЫ, ЛЕЧЕНИЕ, ПРОФИЛАКТИКА

Ф. С. Глумчер, С. А. Дубров, Ю. Л. Кучин

Инфекционные заболевания продолжают оставаться одной из важных и сложных задач в повседневной практике врача. Широкое и зачастую необоснованное применение антибактериальных препаратов позволило значительно снизить уровень летальности в результате инфекций, в том числе нозокомиальных. Однако иногда бывает крайне сложно своевременно назначить адекватную антибактериальную терапию, к тому же она не во всех случаях сопровождается клиническим успехом. Одной из причин сложившейся ситуации является возрастающая резистентность микроорганизмов — возбудителей нозокомиальных инфекций, в первую очередь — нозокомиальных штаммов отделений интенсивной терапии (ОИТ).

По данным французских исследователей за 2007 г., почти 70 % инфекций в ОИТ вызывают микроорганизмы, резистентные к одному или более антибиотикам.

В статье приведен обзор результатов современных исследований, направленных на изучение возбудителей нозокомиальных инфекционных осложнений, эпидемиологии, методов диагностики и тактики антибактериальной терапии инфекций, вызванных полирезистентными возбудителями.

Ключевые слова: полирезистентные инфекции, актуальность, механизмы, лечение, профилактика.

MULTIRESISTANT INFECTIONS: RELEVANCE, DEFINITION, MECHANISMS, PREVAILING PATHOGENS, TREATMENT, PREVENTION

F. S. Hlumcher, S. O. Dubrov, Y. L. Kuchyn

Infectious diseases continue to be one of the most important and difficult tasks in routine practice of physician. Wide and unfounded use of antibacterial drugs significantly reduced the mortality rate due to infections, including nosocomial. However, the prescription of adequate antibiotic therapy is extremely difficult and it is not always clinically successful. One of the reasons for the current situation is the increasing resistance of nosocomial pathogens, primarily in intensive care unit (ICU).

According to French researchers in 2007 almost 70 % of ICU infections caused by microorganisms that are resistant to one or more antibiotics.

An overview of the results of modern research on nosocomial infection, epidemiology, diagnostic procedure, strategy of antibiotic therapy of infections caused by multiresistant pathogens is presented in the article.

Keywords: multiresistant infection, relevance, mechanisms, treatment, prevention.