

Значение адекватной эмпирической антибактериальной терапии при нозокомиальных инфекциях, вызванных *Acinetobacter baumannii*

Ю.Л. Горбич, И.А. Карпов

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

Цель исследования – оценить влияние адекватной эмпирической антибактериальной терапии (АБТ) на исход лечения и продолжительность госпитализации пациентов с нозокомиальными инфекциями, вызванными *Acinetobacter baumannii*.

Материал и методы. В исследование были включены 42 пациента с нозокомиальными инфекциями, вызванными *A. baumannii* (средний возраст – 53,3±5 года, 61,9% – мужчины). Оценка влияния адекватности эмпирической АБТ на исход заболевания проводилась с использованием методики отношения шансов (ОШ). Достоверность интерпретировалась с помощью критерия хи-квадрат (χ^2). Достоверность разницы между длительностью госпитализации в целом и пребывания в ОРИТ в группах пациентов, которым проводилась адекватная и неадекватная эмпирическая АБТ, оценивалась с использованием критерия Вилкоксона.

Результаты. Адекватная эмпирическая АБТ достоверно увеличивала шанс благоприятно-

го исхода (ОШ=11,1; $\chi^2=7,6$; $p<0,05$). Уровень летальности среди пациентов, включенных в исследование, составил 50%. При этом все умершие больные получали неадекватную начальную АБТ. Не было выявлено достоверной взаимосвязи между адекватностью эмпирической АБТ и длительностью госпитализации.

Выводы. Задержка с назначением адекватной АБТ оказывает значительный негативный эффект на исход заболевания у пациентов с ацинетобактер-ассоциированной инфекцией. Учитывая большое число мультирезистентных изолятов, различие в фенотипах резистентности *A. baumannii* в каждом конкретном стационаре, назначение эмпирической терапии при подозрении на нозокомиальную инфекцию, вызванную *A. baumannii*, должно проводиться на основе локальных данных.

Ключевые слова: *Acinetobacter baumannii*, нозокомиальные инфекции, эмпирическая терапия, летальность

The Importance of the Adequate Empiric Antimicrobial Therapy in Nosocomial Infections Caused by *Acinetobacter baumannii*

Y.L. Gorbich, I.A. Karpov

Belarus State Medical University, Minsk, Belarus

Objective. To evaluate the influence of adequate empiric antimicrobial therapy for the outcome and the

length of hospitalization in patients with nosocomial infections, caused by *Acinetobacter baumannii*.

Material and methods. The subject of the research was 42 patients with nosocomial infections, caused by *A. baumannii* (middle age 53.3±5 year; 61.9% were males). The evaluation of the interrelation between patient's outcome and adequacy of the empiric antimicrobial therapy was performed using odds ratio method and χ^2 -criterion to prove the results. The statistical significance of the difference in the length of hospitalization

Контактный адрес:

Горбич Юрий Леонидович
220116, Республика Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, 83, УО «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра инфекционных болезней.
Тел. (+37544) 7354713
Эл. почта: y.gorbich@gmail.com

between both patients' groups (adequate/inadequate empiric therapy) was evaluated by Wilcoxon signed-rank test.

Results. The adequate initial antimicrobial therapy has significantly increased the favorable outcomes odds (OR 11.1; $\chi^2=7.6$; $p<0.05$). The mortality among studied patients was 50%. All died patients received inadequate empiric antibiotic therapy. The difference in the length of hospital stay between studied groups wasn't statistically significant.

Введение

Штаммы грамотрицательных микроорганизмов с множественной резистентностью к антибактериальным препаратам представляют серьезную проблему в стационарах различных стран мира, несмотря на возросшую этиологическую роль грамположительных микроорганизмов и грибов как возбудителей внутрибольничных инфекций [1–3]. По данным ряда авторов, их частота варьирует от 62 до 72% всех нозокомиальных инфекций [3–5]. Наиболее актуальными возбудителями всех внутрибольничных инфекций (кроме ангиогенных) и сепсиса являются микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* и неферментирующие бактерии, к которым относятся *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. [6, 7]. Нозокомиальные инфекции являются четвертой по частоте причиной летальности в США после болезней сердечно-сосудистой системы, злокачественных опухолей и инсультов [8]. По данным различных авторов, число больных, у которых развиваются нозокомиальные инфекции, колеблется от 3 до 15% [1, 2, 9, 10].

Наиболее клинически значимым видом рода *Acinetobacter* является *A. baumannii* [6], который вызывает 2–10% всех грамотрицательных инфекций в Европе и США [11] и до 1% всех нозокомиальных инфекций [12]. В ОРИТ стационаров Туниса и Китая *A. baumannii*, *P.aeruginosa* и представители семейства *Enterobacteriaceae* являются наиболее часто выделяемыми грамотрицательными патогенами [13, 14]. В Малайзии, Таиланде, Пакистане и Индии ацинетобактерии являются основными возбудителями нозокомиальных инфекций, в сербской провинции Косово – вторыми по частоте (13,9%) после *P.aeruginosa*, в Саудовской Аравии – третьими (10,8%) после *E.coli* и *P.aeruginosa* [15–17].

В Российской Федерации, по данным проекта РЕВАНШ, объединившего данные по 36 стационарам из 26 городов, *A. baumannii* является третьим по частоте (15,3%), после *P.aeruginosa* и *Klebsiella pneumoniae*, грамотрицательным возбудителем нозокомиальных инфекций [18]. В стационарах

Conclusion. The delay in the adequate antimicrobial therapy at the initial stage of treatment has produced considerable negative effect for the outcome in patients with *A. baumannii*-associated infections. Because of multidrug-resistance and differences in the resistance phenotypes between hospitals, the empiric antimicrobial therapy should be based on the local susceptibility data.

Key words: *Acinetobacter baumannii*, nosocomial infections, empiric antimicrobial therapy, mortality

ряда городов Российской Федерации (Красноярск, Москва, Смоленск, Челябинск, Новокузнецк) *A. baumannii* является ведущим грамотрицательным возбудителем, составляя 15,5–39,8% в структуре грамотрицательных возбудителей [19, 20]. В Екатеринбурге *A. baumannii* преобладает в этиологической структуре нозокомиальных инфекций в ОРИТ на протяжении, как минимум, 10 лет [2, 3]. Наблюдается возрастание доли *A. baumannii* в структуре нозокомиальных грамотрицательных инфекций в Российской Федерации, в частности, по данным НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, с 6,9% в 1997–1999 гг. до 15,3% в 2006–2008 гг. [10, 18, 21].

Проблема инфекций, вызываемых *A. baumannii*, становится всё более актуальной из-за растущей резистентности данных микроорганизмов к антибактериальным препаратам [22]. По данным M.Tatman-Otkun et al., резистентность возбудителя к цефтазидиму и ампициллину/сульбактаму за 5 лет увеличилась в 2–2,5 раза, к амикацину и ципрофлоксацину – в 8–9 раз (цитируется по [23]). Встречаются штаммы, резистентные ко всем применяемым антибактериальным препаратам [22]. Появление таких устойчивых внутрибольничных микроорганизмов связано с необоснованным и неограниченным использованием антибиотиков [3, 21].

Во внутрибольничных условиях вспышки инфекций, вызываемых *A. baumannii*, локализуются в 60% случаев во «взрослых» ОРИТ. Оставшиеся 40% приходятся на ОРИТ новорожденных, ожоговые, нейрохирургические, хирургические, онкологические и гематологические отделения [24, 25]. Способствующими факторами являются: организация работы в этих отделениях – широкое использование инвазивных диагностических и лечебных мероприятий (катетеризация магистральных сосудов, ИВЛ, длительная инфузионная терапия, энтеральное питание, методы внепочечного очищения крови), высокая концентрация больных с тяжелыми заболеваниями и сниженной иммунологической

защитой, широкое и часто нерациональное использование антибактериальных и кортикостероидных препаратов, цитостатиков [8, 17, 26, 27].

A. baumannii в большинстве случаев вызывает заболевания у тяжелобольных иммунокомпрометированных пациентов [6, 12, 25, 27–30]. Данный микроорганизм может являться причиной пневмонии, трахеобронхита, сепсиса, инфекций мочевыводящих путей, эндокардита, раневой и хирургической инфекции, инфекций кожи и мягких тканей (включая некротизирующий фасциит), менингита, вентикулита, абсцессов мозга, интраабдоминальных абсцессов, хориоамнионита, остеомиелита, артрита, синусита и перитонита [8, 12, 17, 20, 25, 26, 30–32].

Целью настоящего исследования было оценить влияние адекватности эмпирической антибактериальной терапии на исход лечения и продолжительность госпитализации пациентов с нозокомиальными инфекциями, вызванными *A. baumannii*.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты, проходившие лечение в шести больничных организациях здравоохранения г. Минска, у которых в период с декабря 2008 г. по июнь 2010 г. из патологического материала был выделен *Acinetobacter baumannii*. Первичная идентификация возбудителя проводилась на базе бактериологической лаборатории ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии» (Минск, Республика Беларусь). Окончательная идентификация и определение чувствительности к антибактериальным препаратам выполнялись в микробиологической лаборатории НИИ СГМА (Смоленск, Россия). Для дальнейшего анализа отбирались только пациенты, изоляты от которых, по результатам первичной и окончательной идентификации, были определены как *A. baumannii*.

Оценка чувствительности *A. baumannii* к антибиотикам проводилась с использованием диско-диффузионного метода. Интерпретация результатов осуществлялась в соответствии с критериями и рекомендациями CLSI/NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards, USA), 2006. Для учета результатов определения чувствительности к цефоперазону/сульбактаму использовали критерии для цефоперазона.

На следующем этапе исследования ретроспективно, на основании клинико-лабораторных критериев, были отобраны пациенты с нозокомиальными ацинетобактер-ассоциированными инфекциями. Критериями включения были: выделение *A. baumannii* не ранее 48 часов после госпитализа-

ции пациента в стационар; клинические признаки инфекции; изоляция ацинетобактерий из обычно стерильного клинического материала или в количестве более 10^5 КОЕ/мл; повторное выделение идентичного по антибиотикограмме возбудителя из одного и того же локуса в последовательных посевах или одновременная изоляция из крови и минимум из одного дополнительного локуса; отсутствие альтернативных возбудителей инфекции. У пациентов, которые не удовлетворяли приведенным критериям, выделение *A. baumannii* было расценено как колонизация, и они были исключены из исследования.

Оценка влияния адекватности эмпирической антибактериальной терапии на исход заболевания проводилась с использованием методики отношения шансов Peto. Достоверность полученных результатов интерпретировалась с помощью критерия хи-квадрат (χ^2). В качестве благоприятных исходов расценивались выздоровление или клиническое улучшение, неблагоприятных – ухудшение клинического состояния, отсутствие клинической динамики на фоне терапии, смертельный исход.

Достоверность разницы между длительностью госпитализации в целом и пребывания в ОРИТ в группах пациентов, которым проводилась адекватная и неадекватная эмпирическая антимикробная терапия, оценивалась с использованием двустороннего критерия ранговых сумм Вилкоксона.

Для оценки значимости различий между исследуемыми группами по возрасту использовался критерий Крускала–Уоллиса, по половой структуре и удельному весу пациентов, госпитализированных в ОРИТ – критерий зет (z).

Результаты признавались статистически достоверными, если значение *p* было меньше 0,05.

Адекватность эмпирической антибактериальной терапии оценивалась путем сравнения фактических результатов назначенных антимикробных препаратов с результатами, полученными при определении чувствительности *in vitro*. Терапия расценивалась как адекватная, если был назначен как минимум один антибиотик, активный в отношении изолята *A. baumannii*, выделенного от данного пациента.

Обработка данных и анализ результатов исследования были проведены с использованием программ Microsoft Excel (Microsoft, США) и Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Результаты и обсуждение

В соответствии с вышеприведенными критериями включения для анализа были отобраны 42 пациента (средний возраст – $53,3 \pm 5$ года; 61,9% – мужчины) с нозокомиальными инфекциями,

вызванными *A. baumannii*, которые, в зависимости от адекватности эмпирической антибактериальной терапии, были разделены на две группы. Средний возраст пациентов в группе неадекватной стартовой терапии составил $57,5 \pm 5,7$ лет, адекватной – $47,2 \pm 10,1$ года ($N=1,6$; $p=0,21$). Мужчины составляли 61,8 и 62,5% в первой и второй группе соответственно ($z=-0,37$; $p=0,71$). Удельный вес пациентов, госпитализированных в ОРИТ, в группе неадекватной антибактериальной терапии составил 79,4%, адекватной – 50 % ($z=1,25$; $p=0,21$).

В группе пациентов, которым проводилась неадекватная эмпирическая антибактериальная терапия, у 13 из них был зарегистрирован благоприятный исход, у 21 – неблагоприятный. В группе адекватной начальной терапии у 7 и 1 пациента были отмечены благоприятный и неблагоприятный исходы соответственно. Отношение шансов для благоприятного исхода составило 11,1 (95% доверительный интервал 2,4; 51,1) и было статистически достоверно ($\chi^2=7,6$; $p<0,05$).

Уровень летальности среди пациентов, включенных в исследование, составил 50%. При этом все умершие больные получали неадекватную начальную антибактериальную терапию.

Длительность пребывания в стационаре у пациентов, получавших адекватную эмпирическую антибактериальную терапию, составила 63,5 дня (25%; 75% перцентили – 37,5; 71,5), неадекватную – 23,5 дня (25%; 75% перцентили – 15; 49,75). Разница была статистически значимой ($z=2,43$; $p<0,05$). Однако после исключения из анализа умерших пациентов продолжительность госпитализации в группе неадекватной стартовой терапии составила 51 день (25%; 75% перцентили – 26; 57), и разница между длительностью пребывания в стационаре перестала быть статистически значимой ($z=0,8$, $p>0,05$). Этот факт указывает на то, что меньшая продолжительность пребывания больных с неадекватной эмпирической антибактериальной терапией в стационаре связана с наступлением летальных исходов по истечении относительно небольшого промежутка времени.

Продолжительность пребывания в ОРИТ также достоверно не отличалась между обеими группами как среди всех, так и среди выживших пациентов. Для группы, получавшей адекватную антимикробную терапию, медиана продолжительности госпитализации составляла 9 дней (25%; 75% перцентили – 2,5; 40), для неадекватной – 13 дней (25%; 75% перцентили – 11; 21,5), для выживших – 22 дня (25%; 75% перцентили – 17; 37) ($p>0,05$).

В ходе настоящего исследования было установлено, что проведение адекватной антимикробной

терапии на начальном этапе лечения достоверно повышает выживаемость пациентов с ацинетобактер-ассоциированными инфекциями. Эти данные согласуются с результатами ряда исследований, продемонстрировавших, что неадекватный эмпирический режим или задержка с назначением антибактериальной терапии существенно ухудшают прогноз, увеличивают длительность госпитализации и стоимость лечения [1, 6, 8, 21, 32–41]. В частности, при нозокомиальной пневмонии летальность в случае неадекватной стартовой терапии в 2,3–3 раза выше, чем при адекватной [6, 35, 37]. Запаздывание с адекватной терапией при септическом шоке на каждый час на 12% увеличивает летальность по отношению к первому часу [26]. Однако, по данным авторов, настоящее исследование является вторым, после исследования A.Erbay et al. [34], посвященным влиянию адекватной эмпирической терапии на исход инфекций, вызванных именно *A. baumannii*.

В отличие от данных ряда авторов [39, 40, 42], результаты, полученные в настоящем исследовании, не позволяют достоверно показать связь адекватности эмпирической антимикробной терапии и продолжительности госпитализации пациентов с ацинетобактер-ассоциированными инфекциями в целом, и в ОРИТ в частности.

В научной литературе высказываются противоречивые мнения относительно взаимосвязи между колонизацией и инфекцией, вызванной *A. baumannii*, и увеличением смертности [24, 29]. Ряд авторов считает, что ацинетобактерии являются только дополнительным маркером тяжести заболевания, а не причиной смертельного исхода [24, 43]. По данным J.Garnacho-Montero et al., прогноз при *вентилятор-ассоциированной пневмонии* (ВАП), вызванной *A. baumannii*, не отличается от прогноза пневмонии, вызванной иным вирулентным патогеном, даже если она вызвана мультирезистентным штаммом возбудителя. Независимым фактором риска внутрибольничной летальности в данном исследовании является только тяжесть состояния больного в день установления диагноза ВАП [36]. С. Rousti et al. продемонстрировали отсутствие статистически достоверной разницы в показателях смертности пациентов с бактериемией, вызванной карбапенемочувствительными и карбапенеморезистентными штаммами *A. baumannii* [44]. T.N. Jang et al. также не обнаружили достоверной разницы в летальности между пациентами с ацинетобактер-ассоциированной бактериемией и контрольной группой [42].

Однако результаты настоящего исследования, демонстрирующие уменьшение риска неблагоприятного исхода при адекватной эмпирической антиацинетобактерной терапии, указывают на при-

чинную связь между инфекцией, вызванной *A. baumannii*, и летальным исходом. Полученные данные сочетаются с данными, полученными в исследованиях других авторов. В частности, I.I. Siempos et al. показали, что ВАП, вызванная *A. baumannii*, является независимым предиктором смертности [45]. В метаанализе М.Е. Falagas et al. [29], объединившем данные 6 когортных исследований и исследований типа «случай-контроль», статистически достоверно была показана более высокая летальность у пациентов с наличием колонизации или инфекции, обусловленной *A. baumannii*, по сравнению с контролем. По данным проекта SCOPE, объединившего данные 49 стационаров США, уровень смертности среди 111 пациентов с бактериемией, вызванной *A. baumannii*, значительно не отличается от уровня смертности среди 2952 пациентов с бактериемией, вызванной другими грамотрицательными возбудителями. Уровни смертности составляли 31,5 и 27,9% соответственно, что свидетельствовало об одинаковой тяжести бактериемий, вызванных как *A. baumannii*, так и другими грамотрицательными бактериями [24].

Уровень летальности при нозокомиальных инфекциях, вызванных *A. baumannii*, полученный в настоящем исследовании (50% летальных исходов), в целом сочетается с международными данными. «Грубая» летальность при инфекциях, вызываемых *A. baumannii*, по данным разных авторов, составляет 20-80% [24, 27, 28, 46–49]. Уровни атрибутивной летальности по стационару в целом и по ОРИТ в отдельности колеблются от 7,8 до 23% и от 10 до 62,5% соответственно [17, 24, 25, 46, 48].

В то же время, в нашем исследовании все случаи с летальным исходом были связаны с группой пациентов, которым проводилась неадекватная стартовая терапия. В исследовании А. Erbay et al. атрибутивная летальность, связанная с неадекватной эмпирической антибактериальной терапией при бактериемии, вызванной *A. baumannii*, составляла всего 25,5% [34].

Факторами риска неблагоприятного прогноза при инфекциях, вызванных *Acinetobacter baumannii*, являются госпитализация в ОРИТ, пожилой возраст, женский пол, тяжесть инфекционного процесса, инфицирование мультирезистентным (в т.ч. карбапенеморезистентным) штаммом, декомпенсированная сопутствующая патология, почечная недостаточность, наличие злокачественного новообразования, наличие пневмонии, тромбоцитопения, присоединившаяся *E. faecium*-бактериemia, развитие артериальной гипотензии или септического шока в пределах ± 24 часов от момента выделения штамма возбудителя и неадекватная эмпирическая антибактериальная терапия [26, 43, 46, 47, 48, 50]. Обсуждается значение инфицирования возбудителем обычно стерильных областей организма (брюшной полости, спинномозговой жидкости) в качестве фактора, ухудшающего прогноз [48].

Ограничениями настоящего исследования являются ретроспективный дизайн и небольшой объем выборки.

В целом, результаты данного исследования показали, что задержка с назначением адекватной антимикробной терапии оказывает значительный негативный эффект на исход заболевания у пациентов с ацинетобактер-ассоциированной инфекцией. Учитывая наличие большого числа мультирезистентных изолятов, различие в фенотипах резистентности *A. baumannii* в каждом конкретном стационаре, назначение эмпирической терапии при подозрении на нозокомиальную инфекцию, вызванную *A. baumannii*, должно проводиться на основе локальных данных.

С другой стороны, в свете отсутствия специфичности в клинической картине, сложности назначения адекватной антимикробной терапии, высокого уровня смертности, немаловажное значение приобретает выполнение всех требований и норм инфекционного контроля в каждом лечебном учреждении.

Литература

1. Иванов Д.В., Крапивина И.В., Галева Е.В. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, этиология, антибактериальная терапия и профилактика. Антибиотики и химиотерапия 2005; 50(12):19-28.
2. Козлов Р.С. Выбор антибиотиков при нозокомиальных инфекциях в отделениях интенсивной терапии на основе данных многоцентрового исследования резистентности грамотрицательных возбудителей [автореф. дис. ... канд. мед. наук]. Смоленская государственная медицинская академия. – Смоленск, 1998. – 23 с.
3. Розанова С.М., Руднов В.А., Перевалова Е.Ю. и др. Сравнительный анализ этиологии и антибиотикорезистентности основных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ различного профиля города Екатеринбурга. Клинический микробиол. антимикроб. химиотер 2005; 7(4):410-8.
4. Marchaim D., Zaidenstein R., Lazarovitch T., Karpuch Y., Ziv T, Weinberger M. Epidemiology of bacteremia episodes in a single center: increase in Gram-negative isolates, antibiotic resistance and patient age. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2008; 27(11):1045-51.

5. Velasco E., Soares M., Byington R., et al. Prospective evaluation of the epidemiology, microbiology and outcome of bloodstream infections in adult surgical cancer patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23(8):596-602.
6. Яковлев С.В. Нозокомиальные инфекции, вызванные полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами: как с ними бороться? *Consilium medicum* 2008; 10(1):44-9.
7. Wolf H.-H., Leithauser M., Maschmeyer G., et al. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2008; 87(11):863-76.
8. Козлов Р.С. Нозокомиальные инфекции: эпидемиология, патогенез, профилактика, контроль // *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2000; 2(1):16-30.
9. Коршунова Г.С. Эпидемиологическая ситуация по внутрибольничным инфекциям в Российской Федерации в 1997-2001 гг. (доклад на 8-м съезде эпидемиологов, микробиологов и паразитологов). *Эпидемиол и инфекц болезни* 2002; (6):22-4.
10. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И. и др. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2008; 10(2):163-79.
11. Fournier P.E., Vallenet D., Barbe V., et al. Comparative genomics of multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. *PLOS Genet* 2006; 2(1):62-72.
12. Marioni G., Marchese-Ragona R., Boldrin C., et al. Deep neck abscess due to *Acinetobacter baumannii* infection. *Am J Otolaryngol* 2010; 31(4):304-7.
13. Brahmi N., Blel Y., Kourachi N., et al. Impact of ceftazidime restriction on gram-negative bacterial resistance in an intensive care unit. *J Infect Chemother* 2006; 12(4):190-4.
14. Xu X.F., Ma X.L., Chen Z., Shi L.P., Du L.Z. Clinical characteristics of nosocomial infections in neonatal intensive care unit in eastern China. *J Perinat Med* 2010; 38(4):431-7.
15. Asghar A.H., Faidah H.S. Frequency and antimicrobial susceptibility of gram-negative bacteria isolated from 2 hospitals in Makkah, Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2009; 30(8):1017-23.
16. Lagamayo E.N. Antimicrobial resistance in major pathogens of hospital acquired pneumonia in Asian countries. *Am J Infect Control* 2008; 36(4 Suppl.2):101-8.
17. Raka L., Kalenc S., Bosnjak Z. et al. Molecular epidemiology of *Acinetobacter baumannii* in central intensive care unit in Kosova Teaching Hospital. *Braz J Infect Dis* 2009; 13(6): 408-13.
18. Рябкова Е.Л., Иванчик Н.В., Сухорукова М.В. Резистентность нозокомиальных штаммов *Escherichia coli* в стационарах России. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2009; 11(2):161-9.
19. Воробьева О.Н., Камалева М.Ф., Жилина Н.М., Чеченин Г.И., Челпанова Л.И. Этиологическая структура нозокомиальных инфекций у больных в отделении реанимации и интенсивной терапии. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова* 2009; 1:33-8.
20. Фаращук А.Н. Оптимизация антибиотикотерапии нозокомиальных инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii*, в отделениях реанимации и интенсивной терапии России: автореф. дис. ... канд. мед. наук; Смоленская государственная медицинская академия. – Смоленск, 2008. – 22 с.
21. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Козлов Р.С. Современные аспекты эпидемиологии диагностики и лечения нозокомиальной пневмонии. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2008; 10(2):143-53.
22. Wisplinghoff H., Hippler C., Bartual S., et al. Molecular epidemiology of clinical *Acinetobacter baumannii* isolates from Europe and The U.S. using a new MLST scheme. 45th ICAAC. Abstract C2-1428, P.126.
23. Ортенберг Э.А., Ушакова М.А., Вешкурцева И.М., Рожаев М.В. Ингибиторозащищенные бета-лактамы: место в современных схемах антибактериальной терапии. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2005; 7(4):393-402.
24. Giamarellou H., Antoniadou A., Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii*: a universal threat to public health? *Int J Antimicrob Agents* 2006; 32(2):106-19.
25. Karageorgopoulos D.E., Falagas M.E. Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis* 2008; 8(12):751-62.
26. Руднов В.А., Зубарев А.С. Инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии, вызванные *P.aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. *Consilium medicum* 2008; 10(1):37-44.
27. Katsaragakis S., Markogiannakis H., Toutouzias K.G., et al. *Acinetobacter baumannii* infections in a surgical intensive care unit: predictors of multi-drug resistance. *World J Surg* 2008; 32(6):1194-202.
28. Enoch D.A., Summers C., Brown N.M., et al. Investigation and management of an outbreak of multidrug-carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in Cambridge, UK. *J of Hosp Infect* 2008; 70(2):109-18.
29. Falagas M.E., Karveli E.A. The changing global epidemiology of *Acinetobacter baumannii* infections: a development with major public health implications. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(2):117-9.
30. van Looveren M., Goossens H. and the ARPAC Steering Group. Antimicrobial resistance of *Acinetobacter* spp. in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2004; 10(8):684-704.
31. Горбич Ю.Л., Карпов И.А., Кречикова О.И., Левшина Н.Н. Ацинетобактер-ассоциированные инфекции в Республике Беларусь. *Мед. новости* 2010; (3):75-9.
32. Dauner D.G., May J.R., Steele J.C.H. Assessing antibiotic therapy for *Acinetobacter baumannii* infections in an academic medical center. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27(11):1021-4.
33. Chen S.-Y., Wu G.H.-M., Chang S.-C., et al. Bacteremia in previously hospitalized patients: prolonged effect from previous hospitalization and risk factors for antimicrobial-resistant bacterial infections. *Annals of Emergency Medicine* 2008; 51(5):639-46.

34. Erbay A., Idil A., Gozel M.G., Mumcuoglu I., Balaban N. Impact of early appropriate antimicrobial therapy on survival in *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 34(6):575-9.
35. Fagon J.-Y., Rello J. Targeted antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2006; 12(Suppl. 9):17-22.
36. Garnacho-Montero J., Ortiz-Leyba C., Fernandez-Hinojosa E. et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med* 2005; 31(5):649-55.
37. Kuti E.L., Patel A.A., Coleman C.I. Impact of inappropriate antibiotic therapy on mortality in patients with ventilator-associated pneumonia and blood stream infection: A meta-analysis. *Crit Care* 2008; 23(1):91-100.
38. Leroy O., d'Escrivan T., Devos P., Dubreuil L., Kipnis E., Georges H. Hospital-acquired pneumonia in critically ill patients: factors associated with episodes due to imipenem-resistant organisms. *Infection* 2005; 33(3):129-35.
39. Masterton R.G. The new treatment paradigm and the role of carbapenems. *Int J Antimicrob Agents* 2009; 33(2):105-10.
40. Richards G.A. The therapeutic challenge of Gram-negative sepsis: prolonging the lifespan of a scarce resource. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(Suppl. 6):18-22.
41. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27(5):887-92.
42. Jang T.N., Lee S.H., Huang C.H., Lee C.L., Chen W.Y. Risk factors and impact of nosocomial *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections in the adult intensive care unit: a case-control study. *J Hosp Infect* 2009; 73(2):143-50.
43. Rello J., Diaz E. *Acinetobacter baumannii*: a threat for the ICU? *Intensive Care Med* 2003; 29(3):350-1.
44. Routsis C., Pratikaki M., Platsouka E., et al. Carbapenem-resistant versus carbapenem-susceptible *Acinetobacter baumannii* bacteremia in a Greek intensive care unit: risk factors, clinical features and outcomes. *Infection* 2010; 38(3):173-80.
45. Siempos I.I., Vardakas K.Z., Kyriakopoulos C.E., Ntaidou T.K., Falagas M.E. Predictors of mortality in adult patients with ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Shock* 2010; 33(6):590-601.
46. Abbo A., Carmelli Y., Navon-Venezia S., et al. Impact of multi-drug-resistant *Acinetobacter baumannii* on clinical outcomes. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2007; 26(11):793-800.
47. Kuo L.-C., Lai C.-C., Liao C.-H. et al. Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* bacteraemia: clinical features, antimicrobial therapy and outcome. *Clin Microbiol Infect* 2007; 13(2):196-8.
48. del Mar Tomas M., Cartelle M., Pertega S. et al. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacter baumannii*: patient prognosis and risk-factors for colonization and infection. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(7):540-6.
49. Mastoraki A., Douka E., Kriaras I., et al. Preventing strategy of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* susceptible only to colistin in cardiac surgical intensive care units. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33(6):1086-90.
50. Katsaragakis S., Markogiannakis H., Samara E., et al. Predictors of mortality of *Acinetobacter baumannii* infections: A 2-year prospective study in a Greek surgical intensive care unit. *Am J Infect Control* 2010; 38(8):631-5.