

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ  
«БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 616.98-085.281(476)

**ГОРБИЧ**  
**Юрий Леонидович**

**ИНФЕКЦИИ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ *ACINETOBACTER*  
*BAUMANNII*, И ИХ РАЦИОНАЛЬНАЯ  
АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ**

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.09 – инфекционные болезни

Минск 2012

Работа выполнена в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**Научный руководитель:** **Карпов Игорь Александрович**,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий кафедрой инфекционных болезней  
УО «Белорусский государственный  
медицинский университет»

**Официальные оппоненты:** **Войтович Татьяна Николаевна**,  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующий 2-й кафедрой детских болезней  
УО «Белорусский государственный  
медицинский университет»

**Васильев Владимир Семенович**,  
доктор медицинских наук, профессор,  
профессор кафедры инфекционных болезней  
УО «Гродненский государственный  
медицинский университет»

**Оппонирующая организация:** УО «Гомельский государственный  
медицинский университет»

Защита состоится 24 мая 2012 года в 11.00 на заседании совета по защите диссертаций Д 03.18.04 при УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу 220116, г. Минск, пр-т Дзержинского, 83, аудитория № 10. E-mail: [alinadronina@mail.ru](mailto:alinadronina@mail.ru), телефон: +375 17 275 14 23

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Белорусский государственный медицинский университет» по адресу 220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 г.

Ученый секретарь совета  
по защите диссертаций,  
кандидат медицинских наук, доцент

А.М. Дронина

## ВВЕДЕНИЕ

Нозокомиальные инфекции (НИ) являются одной из основных проблем любого современного стационара [Мартинovich А.А., 2010]. Их развитие наблюдается примерно у 2 миллионов пациентов ежегодно как в США, так и в странах Западной Европы [Иванов Д.В., 2005; Chopra J., 2008]. По экспертной оценке специалистов, в Российской Федерации НИ переносят 2–2,5 миллиона пациентов в год [Коршунова Г.С., 2002; Зуева Л.П., 2003]. В Республике Беларусь ежегодно регистрируется 261–1500 случаев заболевания НИ [Германович Ф.А., 2002; Штанюк О.Г., 2011], однако, принимая во внимание данные зарубежных авторов, существует высокая вероятность того, что уровень заболеваемости нозокомиальными инфекциями в Республике Беларусь превышает указанные значения.

*Acinetobacter baumannii* вызывает 1–3% всех нозокомиальных инфекций [Russo T.A., 2009; Marioni G., 2010] и 2–10% инфекций, вызываемых грамотрицательными микроорганизмами, в Европе и США [Gootz T.D., 2008]. В России *A. baumannii* является третьим по частоте (16,3%), после *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*, грамотрицательным возбудителем НИ [Мартинovich А.А., 2010]. Проблема инфекций, вызываемых *A. baumannii*, становится всё более актуальной из-за высокой резистентности данных микроорганизмов к антибиотикам [Marchaim D., 2008; van den Broek P.J., 2009], что затрудняет подбор адекватного режима антибактериальной терапии [Яковлев С.В., 2008; Prates C.G., 2011].

Изучение локальной чувствительности *A. baumannii* к антибиотикам, спектра вызываемых им заболеваний и факторов риска резистентности к антимикробным препаратам необходимо для разработки и обоснования рациональной антибактериальной терапии, способствующей улучшению прогноза заболевания.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Связь работы с крупными научными программами (проектами) и темами.** Диссертация выполнена в рамках темы научно-исследовательской работы кафедры инфекционных болезней учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» на 2009–2013 гг. «Комплексное изучение этиопатогенетических и клинических аспектов в современной инфектологии». Номер государственной регистрации в государственном реестре ГУ «Белорусский институт системного анализа и

информационного обеспечения научно-технической сферы» – 20093140 от 23.11.2009 года.

#### **Цель и задачи исследования**

**Цель исследования:** разработать тактику рациональной антибактериальной терапии инфекций, вызываемых *Acinetobacter baumannii*, на основании изучения чувствительности *Acinetobacter baumannii* к антибиотикам, спектра вызываемых им инфекций и факторов риска резистентности возбудителя к антимикробным препаратам.

Для реализации цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Определить спектр и клинико-лабораторные проявления заболеваний, вызываемых нозокомиальными изолятами *Acinetobacter baumannii*.
2. Оценить значимость изучаемого возбудителя для клинического исхода у пациентов с *A. baumannii*-ассоциированными инфекциями.
3. Определить чувствительность *Acinetobacter baumannii* к антибактериальным препаратам в больничных организациях здравоохранения.
4. Выявить механизмы резистентности нозокомиальных штаммов *Acinetobacter baumannii* к антибиотикам класса карбапенемов.
5. Определить клинические факторы риска инфицирования/ колонизации карбапенем-резистентными штаммами *Acinetobacter baumannii*.

**Объектом исследования** служили 118 пациентов с *Acinetobacter baumannii*-ассоциированными инфекциями или колонизацией штаммами *Acinetobacter baumannii*; 150 госпитальных изолятов *Acinetobacter baumannii*, выделенных от данных пациентов.

**Предметом исследования** являлись: спектр инфекционных заболеваний, вызываемых *Acinetobacter baumannii*; влияние инфицированности и колонизации *Acinetobacter baumannii* на уровень 30-дневной летальности; влияние адекватности антимикробной терапии и карбапенем-резистентности возбудителя на уровень 30-дневной летальности при *Acinetobacter baumannii*-ассоциированных инфекциях; чувствительность *Acinetobacter baumannii* к антибактериальным препаратам; молекулярные механизмы резистентности *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам; факторы риска колонизации и/или инфицирования карбапенем-резистентным изолятом *Acinetobacter baumannii*.

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. *Acinetobacter baumannii* является фактором, влияющим на смертельный исход, о чем свидетельствуют: увеличение 30-дневной летальности при инфицировании *A. baumannii* по сравнению с колонизацией ацинетобактериями и увеличение выживаемости пациентов при проведении адекватной этиотропной антибактериальной терапии.

2. Случаи инфекций, вызванные карбапенем-чувствительными и карбапенем-резистентными *A. baumannii*, характеризуются сходным структурным распределением по локализации инфекционных поражений, клиническими и лабораторными проявлениями, что не позволяет использовать клинико-лабораторные признаки для выбора антибактериальной терапии.

3. Клиническими факторами риска колонизации и/или инфицирования карбапенем-резистентным изолятом *Acinetobacter baumannii* могут являться: предшествующая терапия, включающая глюкокортикостероиды и/или «антисинегнойные» карбапенемы; проведение искусственной вентиляции легких; выполнение катетеризации центральной и/или периферической вены и мочевыводящих путей; госпитализация в ОРИТ.

4. Наиболее активными антимикробными препаратами в отношении *Acinetobacter baumannii* являются сульбактам-содержащие антибактериальные агенты и карбапенемные антибиотики, обладающие антисинегнойной активностью (имипенем и меропенем). Основным механизмом резистентности *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам является продукция оксациллиназ ОХА-40. С учетом фенотипов резистентности ОХА-40-продуцирующих штаммов ацинетобактерий, при наличии факторов риска колонизации и/или инфицирования карбапенем-резистентным нозокомиальным изолятом *Acinetobacter baumannii* для антимикробной терапии необходимо использовать сульбактам-содержащие антимикробные препараты или колистин.

**Личный вклад соискателя.** Тема диссертации, цель и задачи исследования, ее методологические решения определены соискателем совместно с научным руководителем работы. Планирование и выполнение основных этапов клинического исследования проведены лично автором. Соискатель самостоятельно проводил оценку эффективности проводимой терапии, наличия факторов риска, принимал участие в курации пациентов с *A. baumannii*-ассоциированными инфекциями в больничных организациях здравоохранения г. Минска, что отражено в публикациях [1, 2, 6, 7, 9, 14, 16, 18, 19], написанных без соавторов и в соавторстве с научным руководителем. Идентификация возбудителя и определение его чувствительности к антимикробным препаратам диск-диффузионным методом проведены совместно с канд. мед. наук О.И. Кречиковой (микробиологическая лаборатория Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация) и Н.Н. Левшиной (микробиологическая лаборатория ГУ «Минский городской центр гигиены и

эпидемиологии»), что нашло отражение в публикациях [3, 4, 5, 8, 10, 11, 12, 15]. Выявление механизмов резистентности к карбапенемным антибиотикам и определение чувствительности к антимикробным препаратам методом МПК были выполнены совместно с канд. биол. наук М.В. Эйдельштейном и канд. мед. наук А.А. Мартиновичем (лаборатория антибиотикорезистентности Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Смоленск, Российская Федерация), что отражено в публикациях [4, 12, 13, 17]. Оформление диссертационной работы, анализ научных данных и обобщение полученных результатов, формирование компьютерной базы данных, их статистическая обработка, формулировка выводов и практических рекомендаций выполнены соискателем лично. На основании проведенного исследования разработаны 2 Инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь. Суммарное личное участие соискателя в представленной работе оценивается в 85%.

Автор выражает признательность и искреннюю благодарность коллективу кафедры инфекционных болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» (ректор – А.В. Сикорский); коллективу микробиологической лаборатории ГУ «Минский городской центр гигиены и эпидемиологии» и лично заведующей лабораторией Н.Н. Левшиной; коллективу бактериологической лаборатории УЗ «9-я городская клиническая больница» г. Минска (главный врач – В.С. Кушниренко) и лично врачу-бактериологу С.В. Власенковой; коллективам микробиологической лаборатории и лаборатории антибиотикорезистентности Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации и лично заведующим лабораториями канд. мед. наук О.И. Кречиковой и канд. биол. наук М.В. Эйдельштейну. Глубокую благодарность автор выражает директору Научно-исследовательского института антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации д-ру мед. наук, профессору Р.С. Козлову за помощь и содействие в организации и проведении настоящего исследования.

**Апробация результатов диссертации.** Результаты исследования доложены и обсуждены: на Юбилейной научно-практической конференции, посвященной 85-летию со дня основания кафедры микробиологии

Белорусского государственного медицинского университета (г. Минск, Республика Беларусь); Научной сессии УО «Белорусский государственный медицинский университет» в 2010 и 2011 гг. (г. Минск, Республика Беларусь); XII международном конгрессе МАКМАХ/ESCMID по антимикробной химиотерапии (г. Москва, Российская Федерация); 9<sup>th</sup> European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases Summer School (Каппадокия, Турция); Международной научно-практической конференции «Современные подходы к лечению сепсиса» (г. Минск, Республика Беларусь); I Конгрессе Евро-Азиатского общества по инфекционным болезням (г. Санкт-Петербург, Российская Федерация); 21<sup>st</sup> European Congress of Clinical Microbiology and Infection / 27<sup>th</sup> International Congress of Chemotherapy (г. Милан, Италия); XIII международном конгрессе МАКМАХ/ESCMID по антимикробной химиотерапии (г. Москва, Российская Федерация); Юбилейной научной конференции, посвященной 90-летию УО «Белорусский государственный медицинский университет» (г. Минск, Республика Беларусь).

**Опубликованность результатов диссертации.** По материалам диссертационной работы опубликовано 19 печатных работ, в том числе 8 статей в научных рецензируемых журналах общим объемом 5,33 авторского листа, 8 тезисов и 1 статья в сборниках научных трудов и материалов конференций, 2 инструкции по применению, утвержденные Министерством здравоохранения Республики Беларусь.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 141 странице машинописи и включает 16 таблиц (12 страниц), 18 рисунков (6,5 страниц). Состоит из введения, общей характеристики работы, обзора литературы, материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, заключения, 8 приложений (40 страниц). Библиографический список включает 520 источников, в том числе 11 отечественных, 490 иностранных, 19 собственных публикаций соискателя.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Клиническая характеристика пациентов и методы исследования**

В настоящее диссертационное исследование были включены 147 пациентов в возрасте старше 17 лет, проходившие лечение в 12 больничных организациях здравоохранения г. Минска, из патологического материала которых при микробиологическом исследовании за период с декабря 2008 г. по ноябрь 2010 г. были выделены культуры *Acinetobacter baumannii*. Идентификация изолятов *A. baumannii* осуществлялась общепринятыми методами на основании тинкториальных и биохимических свойств, а затем верифицировалась с использованием MALDI-TOF-масс-спектрометрии (MALDI Biotyper System<sup>®</sup>, Bruker Daltonics, Германия). В исследование

включались только пациенты, от которых были выделены изоляты, определенные как *A. baumannii* по результатам идентификации и реидентификации.

Госпитальное происхождение выделенных изолятов *A. baumannii* было доказано у 118 пациентов, которые были включены в анализ, проводимый в рамках настоящей диссертационной работы. Критериями госпитального происхождения выделенных изолятов ацинетобактерий служили: выделение *A. baumannii* не менее чем через 48 часов после поступления пациента в организацию здравоохранения; отсутствие сведений об инфицировании пациента *A. baumannii* в течение предыдущих 3 месяцев перед настоящей госпитализацией. У 29 пациентов колонизация или инфицирование *A. baumannii* были связаны с внебольничными штаммами возбудителя.

Среди 118 пациентов, включенных в настоящее исследование, было 78 мужчин (66,1%) и 40 женщин (33,9%). Медиана возраста пациентов составляла 53,5 года (25–75 перцентили – 42–67 лет). Абсолютное большинство включенных в анализ пациентов (71,2%) на момент выделения *Acinetobacter baumannii* находилось в отделениях реанимации и интенсивной терапии. В отделениях гнойной хирургии различных центров находились 8,5%, в отделениях неврологии и остеомиелитов – по 3,4%, в отделениях гематологии, кардиологии, нейрохирургии, торакальной хирургии и патологии беременности – по 1,7%, в отделениях гинекологии, нефрологии, ревматологии, травматолого-ортопедических, урологии и микрохирургии глаза – по 0,85% от всех пациентов, включенных в настоящее исследование. Медиана продолжительности госпитализации для всех пациентов, включенных в исследование, составляла 27 койко-дней (25–75 перцентили – 13–46 койко-дней), медиана длительности пребывания в ОРИТ – 13 койко-дней (25–75 перцентили – 8,5–27,5 койко-дней).

В исследование клинических особенностей ацинетобактер-ассоциированных инфекций было включено 117 пациентов (один пациент был исключен из клинической части исследования вследствие отсутствия достоверных клинических данных). У 87 пациентов (74,4%), включенных в исследование, были зарегистрированы 94 *A. baumannii*-ассоциированные инфекции, у 30 пациентов (25,6%) – колонизация изолятами ацинетобактерий. Критериями ацинетобактер-ассоциированной инфекции в настоящем исследовании были: 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 одного дополнительного локуса, отсутствие альтернативных

возбудителей инфекции. У пациентов, которые не соответствовали приведенным критериям, выделение *A. baumannii* было расценено, как колонизация.

В качестве благоприятного исхода инфекции, вызванной *Acinetobacter baumannii* (39 пациентов), расценивались выздоровление или клиническое улучшение, неблагоприятного (48 пациентов) – смертельный исход в течение 30 дней с момента выделения *A. baumannii* из патологического материала пациента. Адекватность антибактериальной терапии оценивалась путем сравнения фактически назначенных антимикробных препаратов с результатами, полученными при определении чувствительности *in vitro*. Терапия расценивалась как адекватная, если на протяжении одних суток и более был назначен как минимум один антибиотик, активный в отношении изолята *A. baumannii*, выделенного от данного пациента.

Для установления факторов, связанных с повышенным риском колонизации или инфицирования карбапенем-резистентным штаммом *A. baumannii*, было изучено наличие 31 фактора, связанного с госпитализацией и/или проведением антимикробной терапии, у 117 пациентов (125 изолятов *A. baumannii*). Из них 55 штаммов ацинетобактерий, которые были получены от 55 пациентов, были чувствительны к карбапенемным антибиотикам (CSAB-группа) и 70 изолятов, полученных от 67 пациентов, были карбапенем-резистентными (CRAB-группа).

В исследование чувствительности/резистентности к антибактериальным препаратам были включены 150 изолятов *A. baumannii*, выделенных от 118 пациентов. Первоначально чувствительность *A. baumannii* к антимикробным препаратам определялась с использованием диск-диффузионного метода. Учитывая сложность выбора адекватной терапии при инфицировании карбапенем-резистентным штаммом *A. baumannii*, в отношении 76 изолятов, резистентных к обоим карбапенемам, входившим в первоначальный тестовый набор, было выполнено дополнительное исследование, в рамках которого проводилась оценка чувствительности данных изолятов методом двойных серийных микроразведений в агаре к расширенному спектру антимикробных препаратов. Определение чувствительности и интерпретацию результатов проводили в соответствии с рекомендациями и критериями The Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2011). «Умеренно резистентные» штаммы трактовались как «резистентные». Для оценки результатов определения чувствительности к цефоперазону/сульбактаму использовали критерии ампициллина/сульбактама.

Определение молекулярных механизмов резистентности к карбапенемам проводилось только для изолятов *A. baumannii*, которые продемонстрировали резистентность как минимум к одному из карбапенемов при определении

чувствительности методом диск-диффузии. Наличие генов и оксациллиназ классов ОХА-23, ОХА-40 и ОХА-58 устанавливалось с помощью метода полимеразной цепной реакции в реальном времени (Мартинovich А.А., 2010). Обнаружение генов металло- $\beta$ -лактамаз (VIM- и IMP-классов) выполнялось методом полимеразной цепной реакции (Шевченко О.В., 2007).

Обработка данных и анализ результатов исследования были проведены с использованием программ Microsoft Excel (Microsoft®, США), Statistica v.6.0 (StatSoft®, США), Primer of Biostatistics v.4.03 by Stanton A. Glantz (McGraw Hill®, США). Использовались параметрические и непараметрические методы статистического анализа, в частности, для анализа качественных признаков – критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) и критерий зет (Z); количественных признаков – критерий t (Стьюдента) (для групп с нормальным распределением признака), методика Манна–Уитни (для групп с распределением признака отличным от нормального). Оценка нормальности распределения количественных признаков во всех разделах настоящего исследования проводилась по методу Шапиро–Уилка. Оценка влияния антибактериальной терапии на исход заболевания, а также факторов, потенциально влияющих на вероятность инфицирования/ колонизации карбапенем-резистентными изолятами ацинетобактерий, проводилась с использованием методики отношения шансов. Результаты всех этапов исследования признавались статистически достоверными, если значение ошибки 1-го рода (p) было меньше 0,05, а мощность критерия превышала 80%.

### **Результаты собственных исследований**

**Особенности чувствительности нозокомиальных изолятов *A. baumannii* к антимикробным препаратам.** Большинство (93,3%) клинических изолятов *Acinetobacter baumannii*, включенных в настоящее исследование, были мультирезистентными, т. е. резистентными к трем и более классам препаратов потенциально активных в отношении ацинетобактерий. Из исследованных антимикробных препаратов наибольшей активностью в отношении штаммов *Acinetobacter baumannii*, включенных в исследование, обладали цефоперазон/сульбактам, имипенем и меропенем, к которым были чувствительны 65,4%, 48,7%, 41,3% изолятов, соответственно. Активность цефтазидима была сохранена только в отношении 6%, ципрофлоксацина – в отношении 7,3% исследованных штаммов ацинетобактерий. К гентамицину чувствительность сохраняли 32,7% штаммов, в то время как к амикацину – только 8,9% (рисунок 1).

Наиболее активным в отношении карбапенем-резистентных изолятов *A. baumannii* антимикробным препаратом был колистин, к которому были чувствительны все изученные изоляты. К цефоперазону/сульбактаму были

чувствительны 61,8% ацинетобактерий, к гентамицину – 25%, к амикацину – 10,5%, к левофлоксацину – 2,6%. Все изученные карбапенем-резистентные штаммы *A. baumannii* были нечувствительны к цефепиму, цефтазидиму, пиперациллину, пиперациллину/тазобактаму и ципрофлоксацину (рисунок 2).

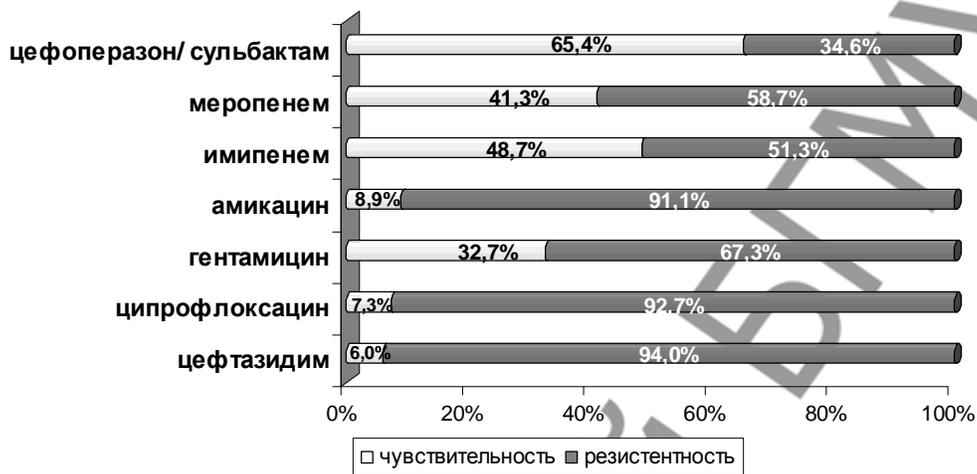


Рисунок 1 – Чувствительность изолятов *Acinetobacter baumannii* к антимикробным препаратам (n=150)

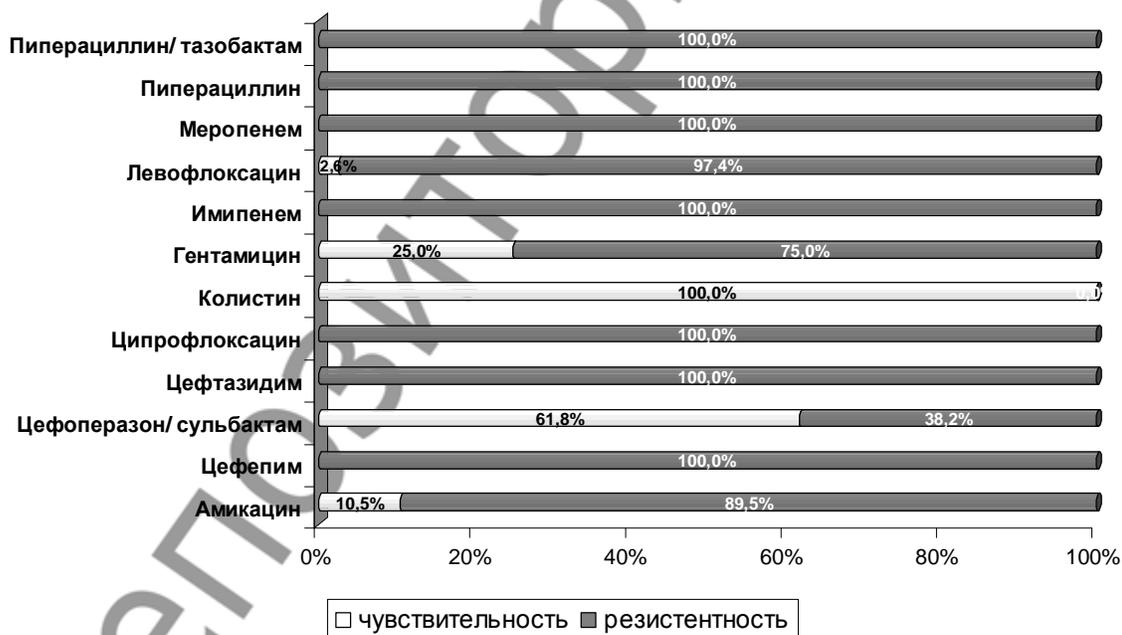


Рисунок 2 – Чувствительность карбапенем-резистентных изолятов *Acinetobacter baumannii* к антимикробным препаратам (n=76)

С учетом отсутствия критериев CLSI для интерпретации МПК дорипенема и сульбактама в отношении ацинетобактерий провести оценку чувствительности исследуемых изолятов *Acinetobacter baumannii* к данным препаратам не представляется возможным. МПК50/МПК90 составляет для дорипенема 128/128 мкг/мл, для сульбактама 8/32 мкг/мл, что совпадает с аналогичными показателями других «антисинегнойных» карбапенемов (имипенема, меропенема) и цефоперазона/сульбактама, соответственно.

Среди карбапенем-резистентных штаммов *A. baumannii*, включенных в настоящее исследование, не было выявлено ни одного продуцента метало-β-лактамаз. В то же время, 85,2% исследованных клинических изолятов ацинетобактерий оказались продуцентами оксациллиназ-40 (ОХА-40). Другие изучаемые типы оксациллиназ (ОХА-23 и ОХА-58) не были обнаружены.

В рамках настоящего исследования было выявлено 8 различных фенотипов резистентности среди ОХА-40-продуцирующих штаммов *A. baumannii* (таблица 1).

Таблица 1 – Фенотипы резистентности нозокомиальных ОХА-40-продуцирующих изолятов *A.baumannii* (n=75)

Условное обозначение фенотипа резистентности	Амикацин	Цефепим	Цефоперазон/сульбактам	Цефтазидим	Ципрофлоксацин	Колистин	Гентамицин	Имипенем	Левифлоксацин	Меропенем	Пиперациллин	Пиперациллин/тазобактам	Количество изолятов, п	Удельный вес, %
ФР-I	Р	Р	Р	Р	Р	Ч	Р	Р	Р	Р	Р	Р	20	26,7
ФР-II	Р	Р	Ч	Р	Р	Ч	Р	Р	Р	Р	Р	Р	31	41,3
ФР-III	Ч	Р	Ч	Р	Р	Ч	Ч	Р	Р	Р	Р	Р	3	4,0
ФР-IV	Ч	Р	Р	Р	Р	Ч	Р	Р	Р	Р	Р	Р	2	2,7
ФР-V	Р	Р	Р	Р	Р	Ч	Ч	Р	Р	Р	Р	Р	4	5,3
ФР-VI	Ч	Р	Ч	Р	Р	Ч	Р	Р	Р	Р	Р	Р	1	1,3
ФР-VII	Р	Р	Ч	Р	Р	Ч	Ч	Р	Р	Р	Р	Р	12	16,0
ФР-VIII	Ч	Р	Р	Р	Р	Ч	Р	Р	Ч	Р	Р	Р	2	2,7

Примечание – Р – резистентный; ФР – фенотип резистентности; Ч – чувствительный.

Во всех больничных организациях здравоохранения, за исключением одной, в которой был выделен лишь один изолят (центр № 1), включенный в исследование, циркулировали штаммы *A. baumannii* с множественными фенотипами резистентности. Изоляты *A. baumannii*, принадлежащие к первому (чувствительные только к колистину) и второму (чувствительные только к колистину и цефоперазону/сульбактаму) фенотипам резистентности, являются наиболее распространенными и представлены в 8 и 9 стационарах

из десяти включенных в исследование, соответственно. В ряде организаций здравоохранения выделяются штаммы ацинетобактерий, принадлежащих к фенотипам устойчивости, которые не встречаются в других центрах – шестой (центр № 8) и восьмой (центр № 9) фенотипы резистентности (таблица 2).

Таблица 2 – Распространение фенотипов резистентности нозокомиальных ОХА-40-продуцирующих штаммов *A. baumannii* в зависимости от стационара (n=75)

Центр	Отделения, из которых были выделены ОХА-40-продуцирующие изоляты	Фенотипы резистентности
№ 1	ОРИТ	ФР-II
№ 2	ОРИТ	ФР-I, II, V, VII
№ 3	ОРИТ; остеомиелитов	ФР-II, III
№ 4	ОРИТ; гнойной хирургии	ФР-I, II
№ 5	ОРИТ	ФР-II, VII
№ 6	ОРИТ	ФР-I, II, IV
№ 7	ОРИТ, гнойной хирургии	ФР-I, II, III, VII
№ 8	ОРИТ; гнойной хирургии; торакальной хирургии	ФР-I, II, III, V, VI, VII
№ 9	ОРИТ	ФР-I, II, VIII
№ 10	ОРИТ; нейрохирургии	ФР-I, IV, V, VII

Примечание – ФР – фенотип резистентности.

**Клинические особенности инфекций, вызываемых *A. baumannii*.**  
В структуре инфекций, вызванных *A. baumannii*, преобладали сепсис (45,7% случаев) и инфекции дыхательных путей (39,4% случаев) (рисунок 3).

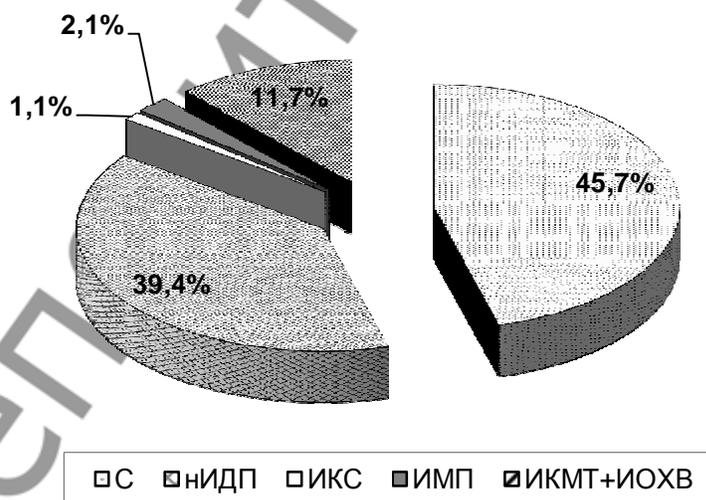


Рисунок 3 – Структура инфекций, вызываемых *Acinetobacter baumannii*, среди пациентов, включенных в исследование (n=94)

Примечание – С – сепсис; НИДП – инфекции нижних дыхательных путей; ИКС – инфекции костей и суставов; ИМП – инфекции мочевыводящих путей; ИКМТ – инфекции кожи и мягких тканей; ИОХВ – инфекции области хирургического вмешательства

Инфекции кожи и мягких тканей, включая инфекции области хирургического вмешательства, наблюдались в 11,7% случаев, инфекции мочевыводящих путей – в 2,1% случаев и инфекции костей и суставов – в 1,1% случаев.

Уровень 30-дневной летальности после изоляции нозокомиального штамма *A. baumannii* среди пациентов с ацинетобактер-ассоциированными инфекциями составил 55%; среди пациентов, у которых выделение ацинетобактерий было расценено как колонизация, – 13%. Разница в уровнях 30-дневной летальности между обеими группами была статистически достоверной ( $Z=3,78$ ;  $p<0,0001$ ;  $M_k=99,6\%$ ).

При статистическом анализе не было выявлено достоверных различий в структуре (таблица 3) и клинико-лабораторных проявлениях (таблица 4) нозокомиальных инфекций, вызываемых карбапенем-чувствительными и карбапенем-резистентными штаммами *A. baumannii*.

Летальный исход в течение 30 дней после выделения *Acinetobacter baumannii* наблюдался у 61% пациентов в CSAB-группе и у 56% пациентов в CRAB-группе. Разница в удельном весе летальных исходов между двумя группами была статистически недостоверной ( $Z=0,23$ ;  $p=0,82$ ).

Таблица 3 – Структура инфекций, вызываемых *A. baumannii*, в зависимости от чувствительности к карбапенемам

Вид инфекции	CSAB, n	CRAB, n	CSAB, %	CRAB, %	Z	p
Сепсис	18	25	50,0	43,1	0,44	0,66
Инфекции нижних дыхательных путей	9	28	25,0	48,3	2,03	0,042 ( $M_k=62,0\%$ )
Инфекции костей и суставов	0	1	0	1,7	-0,26	0,8
Инфекции мочевыводящих путей	2	0	5,6	0	1,09	0,28
Инфекции кожи и мягких тканей (в т. ч. инфекции области хирургического вмешательства)	7	4	19,4	6,9	1,5	0,13

Таблица 4 – Клинико-лабораторные проявления *A. baumannii*-ассоциированных инфекций в зависимости от чувствительности к карбапенемам

Показатель	CSAB-группа (n=36)	CRAB-группа (n=58)	Критерий	p
Общее состояние пациента:				

крайне тяжелое	22,2%	43,1%	Z=1,84	0,07
тяжелое	55,6%	46,6%	Z=0,64	0,53
средней степени тяжести	16,7%	10,3%	Z=0,59	0,56
легкой степени тяжести	5,6%	0	Z=1,09	0,28

Окончание таблицы 4

Показатель	CSAB-группа (n=36)	CRAB-группа (n=58)	Критерий	p
Уровень сознания:				
ясное	44,4%	36,2%	Z=0,57	0,57
заторможенность	2,8%	5,2%	Z=0,04	0,97
оглушение	8,3%	3,4%	Z=0,56	0,58
сопор	16,7%	15,5%	Z=-0,14	0,89
кома I	2,8%	5,2%	Z=0,04	0,97
кома II	11,1%	6,9%	Z=0,33	0,74
кома III	2,8%	0	Z=0,25	0,8
Медикаментозная седация	11,1%	27,6%	Z=1,64	0,1
Лихорадка, медиана (25–75 процентиля), °C	36,9 °C (36,7–37,2 °C)	37,3 °C (36,8 – 38 °C)	Z=-1,92	0,06
Интоксикационный синдром:				
выраженный	22,2%	41,4%	Z=1,68	0,09
умеренный	75%	56,9%	Z=1,56	0,12
легкий	2,8%	1,7%	Z=-0,39	0,7
Количество лейкоцитов, медиана (25–75 процентиля), $\times 10^9/\text{л}$	13,9 (9,2–19,7)	10,3 (7,8–16,1)	Z=1,47	0,14
Лейкоцитарный индекс интоксикации, медиана (25–75 процентиля)	13,3 (6,5–26,7)	8,1 (4,4–20,7)	Z=1,46	0,14
Гемоглобин, среднее значение, г/л	103,9 $\pm$ 9,6	99,4 $\pm$ 6,2	t=0,83	0,41
Количество эритроцитов, среднее значение, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,43 $\pm$ 0,32	3,3 $\pm$ 0,21	t=0,71	0,48
Количество тромбоцитов, среднее значение, $\times 10^9/\text{л}$	234,7 $\pm$ 52,2	197 $\pm$ 29,4	t=1,37	0,17

**Влияние антибактериальной терапии на исходы инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii*.** Результаты, полученные в рамках исследования, свидетельствуют о том, что клинический исход инфекций, вызванных *A. baumannii*, зависит от адекватности этиотропной антибактериальной терапии (отношение шансов (ОШ) 6,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 2,6–17,3;  $\chi^2=15,11$ ;  $p<0,0001$ ;  $M_k=99,3\%$ ).

Уровень летальности в группе пациентов, получавших адекватную этиотропную антимикробную терапию *A. baumannii*-ассоциированных инфекций, составил 29,7%, в группе пациентов, которым проводилась неадекватная антимикробная терапия, – 74% ( $Z=3,89$ ;  $p<0,0001$ ,  $M_k=99,1\%$ ). Таким образом, атрибутивная летальность, связанная с неадекватностью проводимой этиотропной антимикробной терапии, составила 44,3%.

Медиана длительности пребывания в больничной организации здравоохранения у пациентов, получавших адекватную антибактериальную терапию, составила 43 дня (25–75 процентиля – 28–57 дней), неадекватную – 20 дней (25–75 процентиля – 11–28 дней). Разница была статистически значимой ( $Z=4,79$ ;  $p<0,0001$ ). Продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии также достоверно отличалась между обеими группами. Для группы, получавшей адекватную антимикробную терапию, медиана продолжительности госпитализации составляла 28 дней (25–75 процентиля – 13–41 день), неадекватной – 12 дней (25–75 процентиля – 9–16,5 дней) ( $Z=3,62$ ;  $p=0,0003$ ).

Кроме того, было установлено, что клинический исход *Acinetobacter baumannii*-ассоциированных инфекций не зависит от наличия какого-либо определенного антимикробного препарата (карбапенема (включая эртапенем), сульбактам-содержащего антимикробного препарата, цефалоспорины I, III, IV поколения, пенициллина, аминогликозида, метронидазола, фторхинолона, ванкомицина, линезолида, макролида, триметоприма/сульфаметоксазола, линкосамида или рифампицина) в составе эмпирической и/или этиотропной антибактериальной терапии, назначаемой данным пациентам.

**Клинические факторы риска колонизации/инфицирования карбапенем-резистентным *Acinetobacter baumannii*.** В качестве факторов риска колонизации и/или инфицирования карбапенем-резистентным изолятом *A. baumannii* были установлены: предшествующая терапия с использованием глюкокортикостероидов (ОШ 3,82; 95% ДИ 1,81–8,05;  $\chi^2=11,6$ ;  $p<0,0001$ ;  $M_k=87,3\%$ ), «антисинегнойных» карбапенемов (ОШ 20,3; 95% ДИ 6,59–62,59;  $\chi^2=36,23$ ;  $p<0,0001$ ;  $M_k=99,9\%$ ); проведение искусственной вентиляции легких (ОШ 3,03; 95% ДИ 1,4–6,53;  $\chi^2=7,17$ ;  $p=0,007$ ;  $M_k=84,1\%$ ), катетеризация центральной и/или периферической вены (ОШ 13,5; 95% ДИ 1,65–110,2;  $\chi^2=7,4$ ;  $p=0,006$ ;  $M_k=88,7\%$ ) и мочевыводящих путей (ОШ 8,37; 95% ДИ 2,28–30,73;  $\chi^2=11,4$ ;  $p<0,0001$ ;  $M_k=97\%$ ) до момента выделения возбудителя, а также факт предшествующей госпитализации в ОРИТ на 24 часа и более (ОШ 8,4; 95% ДИ 2,28–30,73  $\chi^2=11,4$ ;  $p<0,0001$ ;  $M_k=97\%$ ). Следует отметить, что назначение карбапенема без «антисинегнойной» активности – эртапенема – не является статистически значимым фактором риска (ОШ 7,71 95% ДИ 0,93–63,77;  $\chi^2=3,42$ ;  $p=0,064$ ) последующей инфекции или колонизации ацинетобактериями, резистентными к «антисинегнойным» карбапенемам.

Наличие в анамнезе у пациента до момента взятия материала для микробиологического исследования факта первоначальной госпитализации в ОРИТ, искусственных имплантатов, эпизода полного парентерального питания, продолжительностью более 24 часов, оперативного вмешательства,

сопутствующего сахарного диабета, беременности, злоупотребления алкоголем, наркотическими препаратами, факта использования цитостатических и ряда антибактериальных препаратов (цефалоспоринов I, III и IV поколений, цефоперазона/сульбактама, пенициллинов, аминогликозидов, метронидазола, фторхинолонов, ванкомицина, линезолида, макролидов, линкосамидов, триметоприма/сульфаметоксазола) статистически достоверно не повышает вероятность колонизации/инфицирования нозокомиальным карбапенем-резистентным изолятом *A. baumannii*.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Инфекция, вызванная *A. baumannii*, статистически достоверно увеличивает 30-дневную летальность по сравнению с колонизацией госпитальными ацинетобактериями (атрибутивная летальность, связанная с инфицированием – 42%). Проведение адекватной этиотропной «антиацинетобактерной» терапии повышает выживаемость пациентов с *A. baumannii*-ассоциированными инфекциями (атрибутивная летальность, связанная с неадекватной терапией – 44,3%). Приведенные данные свидетельствуют о том, что *A. baumannii* является фактором, оказывающим влияние на исход заболевания [8].

2. В больничных организациях здравоохранения г. Минска в структуре *Acinetobacter baumannii*-ассоциированных инфекций преобладают сепсис (45,7%) и инфекции нижних дыхательных путей (39,4%). Достоверные различия по структуре и клинико-лабораторным проявлениям заболевания между инфекциями, вызванными карбапенем-чувствительными и карбапенем-резистентными ацинетобактериями, отсутствуют, что не позволяет руководствоваться данными признаками в выборе препаратов для антибактериальной терапии ацинетобактер-ассоциированных инфекций [3, 5, 7, 9, 16].

3. Наиболее активными антимикробными препаратами в отношении изолятов *A. baumannii* являются цефоперазон/сульбактам (65,4% чувствительных изолятов) и «антисинегнойные» карбапенемы (имипенем и меропенем – 48,7% и 41,3% чувствительных изолятов, соответственно). В отношении изолятов *A. baumannii*, резистентных к обоим исследованным карбапенемам, наибольшую активность сохраняют колистин (100% чувствительных изолятов) и цефоперазон/сульбактам (61,8% чувствительных изолятов). Неактивными в отношении карбапенем-резистентных штаммов *A. baumannii* были цефепим, цефтазидим, пиперациллин, пиперациллин/тазобактам и ципрофлоксацин [1, 2, 3, 5, 10, 11, 15, 17, 18, 19].

4. Основным типом  $\beta$ -лактамаз, обуславливающим высокий уровень устойчивости *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам, являются оксациллиназы ОХА-40 (85,2% исследованных изолятов).

Карбапенем-резистентные ОХА-40-продуцирующие изоляты *Acinetobacter baumannii*, циркулирующие в больничных организациях здравоохранения г. Минска, имеют множественные фенотипы резистентности. С учетом фенотипов устойчивости ОХА-40-положительных ацинетобактерий, цефоперазон/сульбактам и колистин должны являться основой антибактериальной терапии инфекций, вызванных карбапенем-резистентными изолятами *Acinetobacter baumannii* [1, 4, 5, 12, 13].

5. Установлены клинические факторы риска колонизации и/или инфицирования карбапенем-резистентными *Acinetobacter baumannii*: предшествующая терапия, включающая глюкокортикостероиды (ОШ 3,53; 95% ДИ 1,68–7,42), «антисинегнойные» карбапенемы (ОШ 20,3; 95% ДИ 6,59–62,59); проведение искусственной вентиляции легких (ОШ 2,91; 95% ДИ 1,34–6,3), выполнение катетеризации центральной и/или периферической вены (ОШ 13,5; 95% ДИ 1,65–110,2) и мочевыводящих путей (ОШ 8,37; 95% ДИ 2,28–30,73), госпитализация в ОРИТ (ОШ 8,4; 95% ДИ 2,28–30,73), что позволяет использовать их для руководства при назначении антибактериальной терапии [5, 6, 7, 14, 19].

#### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

1. *Acinetobacter baumannii* является фактором, влияющим на наступление летального исхода, и требует проведения адекватной антимикробной терапии.

2. Следует рассматривать цефоперазон/сульбактам, имипенем и меропенем в качестве препаратов эмпирической и этиотропной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных *Acinetobacter baumannii* [18, 19].

3. В случае наличия у пациента факторов риска колонизации и/или инфицирования карбапенем-резистентным изолятом *Acinetobacter baumannii* (предшествующая терапия глюкокортикостероидами, «антисинегнойными» карбапенемами, ИВЛ, катетеризация центральной и/или периферической вены, катетеризация мочевыводящих путей, нахождение в ОРИТ) в качестве препарата выбора следует использовать сульбактам-содержащие антимикробные препараты или колистин [19].

4. Необходимо ограничить использование для терапии нозокомиальных инфекций, вызываемых *Acinetobacter baumannii*, пенициллинов и цефалоспоринов, в том числе ингибитор-защищенных (за исключением сульбактам-содержащих препаратов), фторхинолонов [19].

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА

### Статьи в рецензируемых научных журналах

1. Горбич, Ю.Л. Проблема инфекций, вызываемых *Acinetobacter baumannii*, и современные подходы к ее решению / Ю.Л. Горбич, И.А. Карпов // Медицинские новости. – 2009. – № 9. – С. 6–14.
2. Горбич, Ю.Л. Лечение *A. baumannii*-ассоциированных инфекций в Республике Беларусь: возможности и перспективы / Ю.Л. Горбич, И.А. Карпов // Ars medica (Искусство медицины). – 2009. – № 8. – С. 93–98.
3. Ацинетобактер-ассоциированные инфекции в Республике Беларусь / Ю.Л. Горбич, И.А. Карпов, О.И. Кречикова, Н.Н. Левшина // Медицинские новости. – 2010. – № 3. – С. 75–79.
4. Особенности резистентности *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам в Республике Беларусь / Ю.Л. Горбич, И.А. Карпов, А.А. Мартинович, Н.Н. Левшина // Здравоохранение. – 2011. – № 5. – С. 25–30.
5. Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*: факторы риска, диагностика, лечение, подходы к профилактике / Ю.Л. Горбич, И.А. Карпов, О.И. Кречикова // Медицинские новости. – 2011. – № 5. – С. 31–39.
6. Горбич, Ю.Л. Факторы риска карбапенем-резистентности нозокомиальных штаммов *A. baumannii* в Республике Беларусь / Ю.Л. Горбич // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 2. – С. 69–75.
7. Горбич, Ю.Л. Региональные особенности инфекций, вызванных карбапенем-резистентными *Acinetobacter baumannii* / Ю.Л. Горбич, И.А. Карпов // Ars medica (Искусство медицины). – 2011. – № 12. – С. 90–97.
8. Оценка значимости *Acinetobacter baumannii* для клинического исхода заболевания у пациентов с ацинетобактер-ассоциированными инфекциями / Ю.Л. Горбич, И.А. Карпов, О.И. Кречикова // Медицинская панорама. – 2011. – № 6. – С. 73–77.

### Статьи в рецензируемых сборниках научных трудов конференций

9. Горбич, Ю.Л. Нозокомиальные инфекции, вызываемые *Acinetobacter baumannii*, в Республике Беларусь / Ю.Л. Горбич // Современные проблемы инфекционной патологии человека: сб. науч. трудов / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, ГУ «РНПЦ эпидемиологии и микробиологии»; редкол.: Д. Феби [и др.]. – Минск, 2009. – С. 75–78.

### Тезисы докладов

10. *Acinetobacter*-associated infections in the Republic of Belarus: State of the problem / Y. Gorbich, I. Karpov, O. Kretchikova // Clinical Microbiology and Infection. – 2010. – Vol. 16, Suppl. 2. – P. s648.

11. Региональные особенности чувствительности *Acinetobacter baumannii* к антибактериальным препаратам в Республике Беларусь / Ю.Л. Горбич, И.А. Карпов, О.И. Кречикова, Н.Н. Левшина // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2010. – Т. 12, № 2, Прил. 1. – С. 23–24.

12. Карбапенем-резистентность *Acinetobacter baumannii* в Республике Беларусь / Ю.Л. Горбич, И.А. Карпов, А.А. Мартинович, О.И. Кречикова // Журнал инфектологии. – 2010. – Т. 2, № 4. – С. 57.

13. Genetic basis of carbapenem resistance of *Acinetobacter baumannii* in Belarus / Y. Gorbich, I. Karpov, A. Martinovich // Clinical Microbiology and Infection. – 2011. – Vol. 17, Suppl. 4. – P. s158.

14. Горбич, Ю.Л. Факторы, способствующие инфицированию карбапенем-резистентным изолятом *Acinetobacter baumannii* / Ю.Л. Горбич, И.А. Карпов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2011. – Т. 13, № 2, Прил. 1. – С. 13.

15. Мультирезистентный *Acinetobacter baumannii* в стационарах Республики Беларусь / Ю.Л. Горбич, И.А. Карпов, О.И. Кречикова, Н.Н. Левшина // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України, Сумы, 19–20 мая 2011 г. / Тернопольский гос. мед. ун-т им. И.Я. Горбачевского, Ассоциация инфекционистов Украины; редкол.: М.А. Андрейчин [и др.]. – Тернополь, 2011. – С. 282–284.

16. Карпов, И.А. Влияние карбапенем-резистентности *Acinetobacter baumannii* на клинический исход и структуру ацинетобактер-ассоциированных инфекций / И.А. Карпов, Ю.Л. Горбич // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики: сб. науч. тр., Минск, 27 октября 2011 г. / Белорусский государственный медицинский университет; редкол.: А.В. Сикорский [и др.]. – Минск: ГУ РНМБ, 2011. – Т. 1. – С. 18.

17. Особенности чувствительности нозокомиальных карбапенем-резистентных изолятов *Acinetobacter baumannii* к антимикробным препаратам / И.А. Карпов, Ю.Л. Горбич, М.В. Эйдельштейн, А.А. Мартинович // БГМУ: 90 лет в авангарде медицинской науки и практики: сб. науч. тр., Минск, 27 октября 2011 г. / Белорусский государственный медицинский университет; редкол.: А.В. Сикорский [и др.]. – Минск: ГУ РНМБ, 2011. – Т. 1. – С. 19.

### **Инструкции по применению**

18. Принципы рациональной терапии внутрибольничной инфекции и бактериального сепсиса / И.А. Карпов, Ю.Л. Горбич. – Инструкция по

применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 11.06.09, рег. № 61-0609. – Минск, 2009. – 29 с.

19. Принципы диагностики и лечения *A. baumannii*-ассоциированных инфекций / Ю.Л. Горбич, И.А. Карпов. – Инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 08.04.11, рег. № 016-0311. – Минск, 2011. – 7 с.

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ

## РЭЗЬЮМЭ

Горбіч Юрый Леанідавіч

### Інфекцыі, выкліканыя *Acinetobacter baumannii*, і іх рацыянальная антыбактэрыяльная тэрапія

**Ключавыя словы:** *Acinetobacter baumannii*, назакаміяльныя інфекцыі, антыбактэрыяльная тэрапія, ОХА-40, антыбіётыкарэзістэнтнасць.

**Мэта работы:** распрацаваць тактыку рацыянальнай антыбактэрыяльнай тэрапіі інфекцый, выкліканых *Acinetobacter baumannii*, шляхам вывучэння адчувальнасці *A. baumannii* да антыбіётыкаў, спектра выкліканых ім інфекцый і фактараў рызыкі рэзістэнтнасці ўзбуджальніка да антымікробных прэпаратаў.

**Метады даследавання:** эпідэміялагічны, клінічны, мікрабіялагічны, статыстычны.

**Атрыманыя вынікі і іх навізна.** Устаноўлена, што мікраарганізм, які вывучаўся ў даследаванні, з'яўляецца фактарам, які ўплывае на надыход летальнага канца ў пацыентаў з ацынетабактар-асацыяванымі інфекцыямі, і патрабуе правядзення адекватнай антымікробнай тэрапіі. Найбольш актыўнымі антымікробнымі прэпаратамі ў адносінах *Acinetobacter baumannii* з'яўляюцца сульбактам-утрымліваючыя антыбактэрыяльныя агенты і карбапенэмныя антыбіётыкі, якія валодаюць антысінегнойнай актыўнасцю (імпенэм і мерапенэм). У дачыненні ізалятаў *A. baumannii*, рэзістэнтных да карбапенэмаў, найвялікшую актыўнасць захоўваюць калісцін і цэфаперазон/сульбактам.

Выяўлены фактары рызыкі каланізацыі і/ці інфіцыравання карбапенэм-рэзістэнтнымі назакаміяльнымі ізалятамі *A. baumannii*: папярэдняя тэрапія, якая ўключае глюкакортыкастэроіды і/ці «антысінегнойныя» карбапенэмы; правядзенне штучнай вентыляцыі лёгкіх, выкананне катэтэрызацыі цэнтральнай і/ці перыферычнай вены і мочавыводных шляхоў; шпіталізацыя ў АРІТ.

Асноўным механізмам рэзістэнтнасці *Acinetobacter baumannii* да карбапенэмаў з'яўляецца прадукцыя оксацыліназ ОХА-40.

Распрацаваны рэкамендацыі па тактыцы антыбактэрыяльнай тэрапіі ў пацыентаў з назакаміяльнымі інфекцыямі, выкліканымі *Acinetobacter baumannii*.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні.** Атрыманыя вынікі могуць быць выкарыстаны для кіраўніцтва пры прызначэнні антыбактэрыяльнай тэрапіі пацыентам з *A. baumannii*-асацыяванымі інфекцыямі.

**Вобласць прымянення:** інфекцыйныя хваробы, рэаніматалогія, эпідэміялогія.

## РЕЗЮМЕ

Горбич Юрий Леонидович

### Инфекции, вызываемые *Acinetobacter baumannii*, и их рациональная антибактериальная терапия

**Ключевые слова:** *Acinetobacter baumannii*, нозокомиальные инфекции, антибактериальная терапия, ОХА-40, антибиотикорезистентность.

**Цель работы:** разработать тактику рациональной антибактериальной терапии инфекций, вызываемых *Acinetobacter baumannii*, на основании изучения чувствительности *A. baumannii* к антибиотикам, спектра вызываемых им инфекций и факторов риска резистентности возбудителя к антимикробным препаратам.

**Методы исследования:** эпидемиологический, клинический, микробиологический, статистический.

**Полученные результаты и их новизна.** Установлено, что изучаемый микроорганизм является фактором, влияющим на наступление летального исхода, у пациентов с ацинетобактер-ассоциированными инфекциями, что требует проведения адекватной антимикробной терапии. Наиболее активными антимикробными препаратами в отношении *Acinetobacter baumannii* являются сульбактам-содержащие антибактериальные агенты и карбапенемные антибиотики, обладающие антисинегнойной активностью (имипенем и меропенем). В отношении изолятов *A. baumannii*, резистентных к карбапенемам, наибольшую активность сохраняют колистин и цефоперазон/сульбактам.

Выявлены факторы риска колонизации и/или инфицирования карбапенем-резистентными нозокомиальными изолятами *A. baumannii*: предшествующая терапия, включающая глюкокортикостероиды и/или «антисинегнойные» карбапенемы; проведение искусственной вентиляции легких, выполнение катетеризации центральной и/или периферической вены и мочевыводящих путей; госпитализация в ОРИТ.

Основным механизмом резистентности *Acinetobacter baumannii* к карбапенемам является продукция оксациллиназ ОХА-40.

Разработаны рекомендации по тактике антибактериальной терапии у пациентов с нозокомиальными инфекциями, вызванными *Acinetobacter baumannii*.

**Рекомендации по использованию.** Полученные результаты могут быть использованы для руководства при назначении антибактериальной терапии пациентам с *A. baumannii*-ассоциированными инфекциями.

**Область применения:** инфекционные болезни, реаниматология, эпидемиология.

## SUMMARY

Gorbich Yury Leonidovich

### Infections, caused by *Acinetobacter baumannii*, and their rational antimicrobial therapy

**Key words:** *Acinetobacter baumannii*, nosocomial infections, antimicrobial therapy, OXA-40, antibiotic resistance.

**Objective:** to develop rational antimicrobial therapy for infections caused by *Acinetobacter baumannii* based on antibiotic susceptibility data, spectrum of acinetobacter-associated infections, and antimicrobial resistance risk factors.

**Methods used in the study:** epidemiological, clinical, microbiological, and statistical.

**Results and their novelty.** It was established that studied pathogen is the factor influencing on lethal outcome occurrence in patients with acinetobacter-associated infections. That is why these patients require appropriate antimicrobial therapy. The most active antimicrobials against *Acinetobacter baumannii* are sulbactam- $\beta$ -lactam combinations and «antipseudomonal» carbapenems (imipenem and meropenem). While against carbapenem-resistant isolates colistin and cefoperazone/sulbactam show the greatest activity.

Risk factors for acquisition of carbapenem-resistant *A. baumannii* isolates are described as follows: previous use of steroids and/or «antipseudomonal» carbapenems in the patient's therapy, as well as previous ICU admission, artificial lung ventilation, urinary tract and/or venous catheterization.

The main mechanism which determines carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* is oxacillinase-40 (OXA-40) production.

The guidelines for antibacterial therapy approaches in patients with nosocomial infections, caused by *Acinetobacter baumannii*, were designed.

**Recommendation for clinical use.** The results of the study are applicable for antimicrobial therapy management in patients with *A.baumannii*-associated infections.

**Application area:** infectious diseases, intensive care, epidemiology.

Подписано в печать 09.04.12. Формат 60×84/16. Бумага писчая «Zoom».  
Печать ризографическая. Гарнитура «Times».  
Усл. печ. л. 1,39. Уч.-изд. л. 1,23. Тираж 60 экз. Заказ 232.

Издатель и полиграфическое исполнение:  
учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет».  
ЛИ № 02330/0494330 от 16.03.2009.  
ЛП № 02330/0150484 от 25.02.2009.  
Ул. Ленинградская, 6, 220006, Минск.