

СИНЬОГНІЙНА ІНФЕКЦІЯ – СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ВЕДЕННЯ НАЙБІЛЬШ ЗНАЧИМИХ КЛІНІЧНИХ ФОРМ ПАТОЛОГІЇ

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Введення. На сучасному етапі антимікробна терапія вентилятор-асоційованої пневмонії і бактеріємії, викликаних *Pseudomonas aeruginosa* є актуальною проблемою в зв'язку з високим розповсюдженням полірезистентних штамів збудника та їх особливістю активно формувати стійкість до нових антибактеріальних препаратів. *Мета.* Описати основні сучасні підходи до терапії вентилятор-асоційованої пневмонії і бактеріємії, збудником яких є синьогнійна паличка. *Матеріали та методи.* Проведено аналіз та узагальнення результатів наукових досліджень, висвітлених у фундаментальних медичних виданнях, що стосуються питань терапії вентилятор-асоційованої пневмонії і бактеріємії, викликаної синьогнійною інфекцією. *Результати.* Основні моменти в сучасному підході до ефективної терапії вентилятор-асоційованої пневмонії та бактеріємії, викликаних синьогнійною інфекцією, включають правильний емпіричний вибір стартового антибактеріального агента та відповідно до локальної епідеміології лікувального закладу, своєчасний початок лікування, що проводиться, можливе поєднання лікарських препаратів з тенденцією до деескалації до монотерапії. Важливим є також вибір оптимального лікарського засобу з урахуванням його фармакологічних параметрів та чітке визначення оптимальної терапевтичної дози препарату. На сьогоднішній день рекомендовано комбіновану терапію псевдомонадної вентилятор-асоційованої пневмонії та бактеріємії з застосуванням сучасних антисиньогнійних пеніцилінів або цефалоспоринових або карбапенемів плюс антисиньогнійні фторхінолони або аміноглікозиди або колістин з фосфоміцином. *Висновки.* Незважаючи на розробку сучасних підходів до антимікробної терапії інфекцій, викликаних *Pseudomonas aeruginosa*, дане питання все ще залишається дискусійним і вимагає подальшого вивчення.

Ключові слова: вентилятор-асоційована пневмонія, бактеріємія, синьогнійна інфекція, лікування.

Вступ

Синьогнійна паличка (*Pseudomonas aeruginosa*) – грамнегативна аеробна бактерія, яка відноситься до роду *Pseudomonas*, асоціативний мікроорганізм різноманітних екологічних ніш людини, тварин і навколишнього середовища, який також отримав широке визнання в якості збудника опортуністичних інфекцій в медичній практиці. Відповідно до сучасних уявлень синьогнійна інфекція – переважно нозокоміальна патологія, яка, як правило, розвивається у дорослих та дітей зі зниженою природною резистентністю організму, а також при станах, що супроводжуються імуносупресією [1;2;3;4]. На сьогоднішній день відомо, що даний збудник відрізняється широким політропізмом та має здатність до колонізації будь-якого органу або тканини, індуючи розвиток гнійно-запальних захворювань різної локалізації [5;6].

Згідно даних проведених досліджень факторами ризику розвитку синьогнійної інфекції виступають захворювання, пов'язані з генетичними дефектами, тяжкі травматичні та опікові ураження, обширні хірургічні втручання, злоякісні новоутворення, проведення гормональної та цитостатичної терапії. Значну групу ризику становлять також пацієнти, які за життєвими показаннями під час госпіталізації підлягають проведенню різних видів медичних маніпуляцій (проведення ШВЛ, гемодіалізу, імплантація дренажних трубок, катетерів та ін.) [7;8;9].

Здатність *Pseudomonas aeruginosa* викликати різноманітні інфекційні процеси пов'язана не лише з природно детермінованою невисокою

потребою в поживних речовинах для забезпечення її існування, але й з наявністю значного арсеналу різноманітних факторів вірулентності. В додаток до природної резистентності синьогнійної палички до більшості β-лактамних антибіотиків, даний мікроорганізм додатково здатний набувати резистентність до антимікробних препаратів інших класів, зокрема, за рахунок зниження проникності клітинної стінки, посилення продукції ферментів, що здатні модифікувати активність антибіотиків, наявності генів стійкості до хромосомного чи плазмідного кодування, різноманітних модифікацій клітинного ліпополісахариду, а також за допомогою численних хромосомних мутацій та шляхом утворення захисної біоплівки [10;11;12;13]. Саме дані пристосувальні механізми, які сприяють широкому поширенню полірезистентних бактеріальних штамів, що мають здатність до швидкого формування стійкості до нових антибактеріальних препаратів, зумовлюють високу актуальність проблеми антимікробної терапії *Pseudomonas aeruginosa* на сучасному етапі в усьому світі.

Метою нашого дослідження стало висвітлення основних підходів до ведення та лікування найбільш поширених та тяжких клінічних форм синьогнійної інфекції, зокрема, вентилятор-асоційованої пневмонії (ВАП) та псевдомонадної бактеріємії.

Матеріали та методи

Проведено ретельний всебічний аналіз та узагальнення результатів проведених наукових досліджень, які були висвітлені у фундамента-

льних медичних виданнях, що стосуються питань сучасних підходів до ведення вентилятор-асоційованої пневмонії та бактеріємії викликаних синьогнійною інфекцією.

Результати та обговорення

У сучасному етапі згідно даних Центру по контролю та профілактиці захворювань (Centers for Disease Control and Prevention) Національної системи спостереження за нозокоміальними інфекціями, збудник *Pseudomonas aeruginosa* вважається першою причиною розвитку вентилятор-асоційованої пневмонії (ВАП) у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії та другою за рангом причиною розвитку нозокоміальної пневмонії в Сполучених Штатах Америки та Європі [14;15]. Частота виявлення синьогнійної інфекції у пацієнтів з нозокоміальною пневмонією є досить високою і відповідно до результатів зарубіжних дослідників становить від 10% до 35%, при цьому частота виявлення *Pseudomonas aeruginosa* в ролі етіологічного агента пневмоній збільшується в більш пізні терміни після початку штучної вентиляції легень [16]. Особливу актуальність становить наявність *Pseudomonas aeruginosa* у пацієнтів із муковісцидозом, які є найбільш чутливими до бактеріальної інфекції дихальних шляхів і потребують інтенсивної антибактеріальної терапії для максимально можливого збереження легеневої функції та продовження життя [17]. Згідно останніх даних, саме пневмонія, викликана штамми *Pseudomonas aeruginosa*, які мають множинну медикаментозну резистентність, є основною причиною, що визначає тривале перебування пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії та одним з важливих факторів підвищеної внутрішньолікарняної летальності при ВАП [18;19].

Останні рекомендації щодо ведення пацієнтів з ВАП були розроблені та оприлюднені в 2016 році Американською торакальною спілкою (American Thoracic Society – ATS) та Американським товариством інфекційних хвороб (Infectious Diseases Society of America – IDSA), які рекомендують початкову емпіричну терапію ВАП при підозрі на наявність інфікування грамнегативною флорою з використанням антисиньогнійних пеніцилінів (піперацилін-тазобактам) або антисиньогнійних цефалоспоринових (цефепім, цефтазидим, цефтазидим-авібактам) або карбапенемів (іміпенем, меропенем, дорипенем) плюс антисиньогнійні фторхінолони (ципрофлоксацин або левофлоксацин) або аміноглікозиди (амікацин, гентаміцин, тобраміцин) або поліміксини (поліміксин В) [20]. Розробка даних рекомендацій ґрунтувалась на висновках, які були зроблені при лікуванні пацієнтів у критичному стані. Крім того неухильний зріст штамів бактерій з множинною резистентністю до лікарських засобів зумовив необхідність розробки загальної стратегії ведення хворих, яка включає правильний емпіричний вибір стартового антибактеріального препарату, оптимальний термін початку та три-

валість проведення терапії, а також доцільність використання монопрепаратів або комбінації груп антибіотиків [21;22].

Згідно до існуючих на сьогоднішній день загальних рекомендацій в терапії нозокоміальної пневмонії та ВАП доцільним є уникнення призначення антибіотиків, впливу яких пацієнт піддавався протягом останніх 30 днів, так як нові епізоди захворювання, як правило, представляють собою рецидиви штаму патогену з різними фенотипічними варіаціями, а не є наслідком реінфекції. Проведене в 2013 році дослідження дозволило виявити основні фактори ризику неефективності проведеної терапії ВАП, які включали в себе вік пацієнта, наявність хронічних патологій, ступінь тяжкості захворювання, попереднього використання в терапії фторхінолонів та бактеріємію. Цікаво, що ні визначення чутливості до антибіотиків, ні використання комбінованої терапії не впливало на частоту неефективних випадків терапії ВАП, в той же час, лікування з використанням фторхінолонів її істотно знижувало [23].

Одним з найважливіших етапів в стратегії успішного лікування псевдомонадної інфекції виступає своєчасний початок адекватної антибактеріальної терапії, який визначає істотну різницю між одужанням та летальним результатом, особливо при наявності шокowego стану у пацієнта [24]. На сьогоднішній день є вже опубліковані дані, які підтверджують той факт, що затримка ефективної терапії істотно підвищує рівень смертності серед пацієнтів з ВАП [26].

Фундаментальним та не менш важливим є також емпіричний вибір призначуваного терапевтичного агента, який ґрунтується на підозрі найбільш ймовірних збудників та їх передбачуваної чутливості до доступних антимікробних препаратів. Результати недавнього багаточентрового дослідження з вивчення потенційно стійких мікроорганізмів показали, що пізня ВАП, яка розвивається після 6-го дня перебування на стаціонарному лікуванні, в більшості випадків викликана аеробного грамнегативною флорою до якої відносяться *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* або Метицилін-резистентний *Staphylococcus aureus* (MRSA) [26]. Таким чином, при призначенні стартового антибіотика для терапії *Pseudomonas aeruginosa* ми зобов'язані враховувати його активність щодо найбільш ймовірних патогенів, ступінь ефективності, строки застосування попередніх антибіотиків та тривалість госпіталізації, не забуваючи враховувати при цьому також локальну епідеміологію. Зокрема, найбільш обґрунтованим підходом є використання антибіотика широкого спектру дії на основі місцевої мікроекології з подальшою повторною оцінкою клінічної відповіді та мікробіологічних даних через 48 годин.

Відомо, що останні роки характеризуються прогресивною резистентністю мікроорганізмів до існуючих лікарських засобів. Саме тому комбіна-

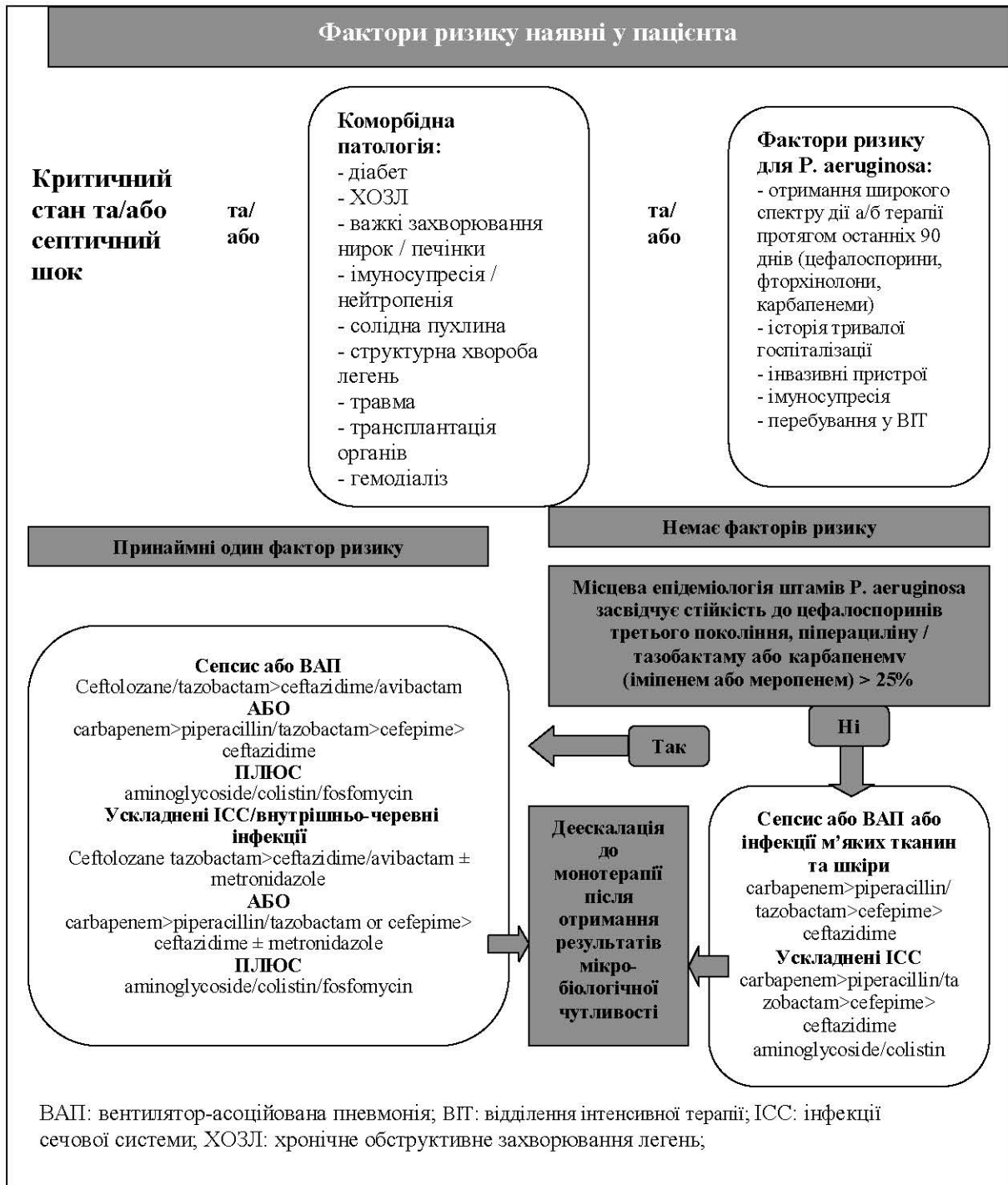
ція лікарських засобів, на думку багатьох дослідників, становить високу вірогідність вибору ефективного агента під час розпочатого емпіричного лікування. Згідно результатів багатьох досліджень та мета-аналізів емпірична комбінована терапія ВАП, що викликана синьогнійної інфекцією із застосуванням бета-лактамів плюс аміноглікозиди виявилася ефективніше монотерапії, дозволивши знизити показники смертності до 50% [27]. Проте, на думку деяких дослідників, немає ніякої різниці між застосуванням одного або двох ефективних антибіотиків, що служать вагомою підставою для деескалації до монотерапії, як тільки мікробіологічні результати будуть готові [28; 29]. На сучасному етапі найбільш прийнятним вважається використання монотерапії у хворих з ВАП без розвитку ускладнень (у вигляді септичного шоку), при цьому рекомендовано комбіновану терапію пацієнтам з високим ризиком розвитку множинної резистентності до лікарських засобів та високим ризиком розвитку летальності. Окремо також зазначено, що пацієнтам з структурним ураженням легень (бронхоектази та муковісцидоз), які мають підвищений ризик розвитку грамнегативних інфекцій, обов'язково рекомендовано стартову емпіричну терапію з комбінацією двох антисиньогнійних антибіотиків [20].

Наступним не менш важливим стратегічним елементом терапії *Pseudomonas aeruginosa* на думку багатьох дослідників є також вибір антимікробних препаратів відповідно до їх фармакокінетичних та фармакодинамічних параметрів. Адаже, обраний антибактеріальний агент повинен досить швидко досягати терапевтичних концентрацій у вогнищі інфекції для отримання бактеріального кліренсу в якомога більш ранні терміни [30]. Крім того, слід також відзначити, що призначення навантажувальної дози і введення бета-лактамів у вигляді тривалих і безперервних інфузій дозволяє збільшити ступінь впливу антибактеріального препарату, а також ймовірність досягнення цільової пікової концентрації, що грає важливу роль в терапії пацієнтів з септичним шоком, вираженим ожирінням, опіковими ураженнями. Результати проведеного недавно багатоцентрового дослідження з вивчення ефективності лікування ВАП у пацієнтів відділення інтенсивної терапії показали, що близько 16% всіх пацієнтів не відповідали на терапію стандартними дозами β-лактамів. У той час як пацієнти, які отримують антибіотики в дозі на 50% і 100% вище мінімальної інгібуючої концентрації, мали набагато кращі клінічні результати терапії [31;32].

Питання оптимальної тривалості антибактеріальної терапії на сучасному етапі все ще залишається суперечливим. До недавнього часу стандартною практикою було призначення 15 денного курсу антибактеріальної терапії при неускладненій інфекції. На сьогоднішній день най-

більш прийнятним стало розглядатися призначення 7-8-денного курсу антибіотикотерапії, якщо відповідь пацієнта на проведену терапію є задовільною [33]. Багато досліджень показали, що 8-ми денний курс застосування антибіотика при ВАП вважається безпечним, зменшує ймовірність появи резистентних штамів мікроорганізмів, знижує витрати на лікування, а також дозволяє уникнути зайвої токсичності [22; 33]. Однак варто також відзначити, що при ВАП, викликаній грамнегативними бациллами, застосування 8-ми денного проти 15-ти денного курсу антибіотика пов'язано з підвищеним ризиком рецидиву легеневої інфекції. На думку деяких дослідників, більш тривалі курси антибіотиків можуть бути рекомендовані для пацієнтів з імуносупресивним станом та початковою неадекватною емпіричною терапією ВАП, викликаній штамми з широкою лікарською стійкістю [22].

Згідно досліджень, які були проведені у період з 2013 по 2017 рік та висвітлені в Public Health England (PHE), кількість бактеріемій, викликаних *Pseudomonas spp.* зросла на 26,6%, порівняно із 6% зниженням, яке спостерігалось у проміжку між 2008 та 2012 роками [34]. Згідно статистичних даних загальна захворюваність на псевдомонадні бактеріемії склала 8,1 випадків на 100 000 населення в Англії, Уельсі та Північній Ірландії в 2017 році. Причому, саме *Pseudomonas aeruginosa* виступала в ролі найпоширенішої причини псевдомонадної інфекції. Відомо, що синьогнійна бактеріемія є одним з найбільш важких станів, пов'язаних з інфекцією *Pseudomonas aeruginosa* і характеризується досить високим ступенем летальності [35;36]. При цьому, клінічний перебіг та характерні прояви синьогнійної бактеріемії практично не відрізняються від бактеріемій, викликаних іншими грамнегативними мікроорганізмами. Питання антибактеріальної терапії синьогнійної бактеріемії на сучасному етапі все ще залишається складним і досить дискусійним, незважаючи на те, що даній проблемі було присвячено чимало досліджень. Пропозиція використання комбінованої терапії бактеріемії викликаній *Pseudomonas aeruginosa* було вперше озвучено в ході багатоцентрового проспективного дослідження проведеного Hilf та колегами ще в 1989 році [37]. Результати проведеного ними дослідження наочно продемонстрували достовірне зниження смертності у пацієнтів з синьогнійною бактеріемією на застосування стартової комбінованої терапії. Однак, вже в 2004 дані іншого мета-аналізу, який порівнював бета-лактаму монотерапію з комбінованою терапією бета-лактамами в поєднанні з аміноглікозидами у імунокомпетентних пацієнтів з синьогнійною бактеріемією, говорили на користь початкового використання монотерапії [38].



Малюнок 1. Клінічні підходи ведення пацієнтів з підозрою на Pseudomonas Aeruginosa інфекцію

На сучасному етапі терапія сепсису, викликаного синьогнійною паличкою проводиться згідно ключових рекомендацій з лікування важкого сепсису і септичного шоку, які були розроблені групою експертів «руху за виживання при сепсисі» («Surviving Sepsis Campaign» – SSC) з 11 медичних міжнародних організацій з усього світу, опублікованих в 2004 році і доповнених ними ж в 2008 році [39]. Згідно з даними рекомендаціями, антибактеріальна терапія повинна починатися протягом години після діагностування септично-

го шоку, оскільки її затримка з кожною годиною збільшує летальність. В якості початкової емпіричної терапії бактеріємії пропонується використання одного або більше антибактеріальних препаратів, які мають доведену активність проти більшості можливих причинних патогенів бактеріальної або грибкової природи і здатні проникати в адекватних концентраціях в передбачуване джерело сепсису. Вибір відповідного антибактеріального агента залежить від багатьох обставин, які включають дані анамнезу, клінічну кар-

тину, переносимість пацієнтом антибактеріального препарату, а також враховують, по можливості, характерні для даного лікувального закладу штами патогенних мікроорганізмів. При цьому, природно, необхідно уникати застосування недавно використовуваних пацієнтом антибактеріальних засобів і проводити постійний контроль за режимом введення і концентрацією препарату в крові. Якщо в якості збудника бактеріємії передбачається або вже ідентифікується *Pseudomonas*, а також при наявності у пацієнта нейтропенії на фоні тяжкого перебігу сепсису, спочатку необхідно призначення комбінованої антибактеріальної терапії терміном на 3-5 днів, а після остаточного виявлення збудника слід переходити на монотерапію найбільш активним антибактеріальним агентом [39]. Така терапія за деескалаційним принципом на сьогоднішній день позиціонується як найбільш ефективна для попередження можливого розвитку резистентності до застосовуваних антибіотиків, зниження токсичного впливу препаратів на організм та зменшення вартості лікування.

Рекомендований курс антибактеріальної терапії становить 7-10 днів, при цьому, більш тривалий курс дозволяється проводити у пацієнтів з недренованими вогнищами інфекції та наявністю імунодепресії, яка, зокрема, проявляється нейтропенією. Згідно думки більшості дослідників, у будь-якому випадку, рішення про тривалість, звуження або припинення антибактеріальної терапії необхідно приймати індивідуально, ґрунтуючись на загальній оцінці стану пацієнта.

Висновки

Ретельний аналіз та узагальнення результатів проведених наукових досліджень з питань лікування вентилятор-асоційованої пневмонії та бактеріємії, викликаних синьогнійною інфекцією показав, що, незважаючи на постійні розробки та застосування нових антибактеріальних препаратів, на сучасному етапі терапія *Pseudomonas aeruginosa* залишається актуальним та складним завданням медичної практики. Наявність безлічі молекулярних механізмів патогенності, а також висока резистентність до різних класів антибактеріальних препаратів дає можливість *Pseudomonas aeruginosa* тривалий час персистувати всередині лікарняних відділень, займаючи одну з провідних позицій в структурі нозокоміальних пневмоній та бактеріємії в лікарняних установах різного профілю. Незважаючи на тривале та поглиблене вивчення проблеми внутрішньолікарняних інфекцій, викликаних *Pseudomonas aeruginosa* вітчизняними та зарубіжними дослідниками, багато питань їх терапії та профілактики все ще залишаються дискусійними та вимагають подальшого вивчення.

Література

1. de Bentzmann S, Plésiat P. The *Pseudomonas aeruginosa* opportunistic pathogen and human infections. *Environ. Microbiol.* 2011 Jul;13(7):1655–1665. pmid:21450006. doi: 10.1111/j.1462-2920.2011.02469.x.

2. Fujii A, Seki M, Higashiguchi M, Tachibana I, Kumanogoh A, Tomono K. Community-acquired, hospital-acquired, and healthcare-associated pneumonia caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Respir Med Case Rep.* 2014;12:30–3. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rmcr.2014.03.002>.
3. Zowalaty ME, Thani AA, Webster TJ, Zowalaty AE, Schweizer HP, Nasrallah GK, Marei HE, Ashour HM. *Pseudomonas aeruginosa*: arsenal of resistance mechanisms, decades of changing resistance profiles, and future antimicrobial therapies. *Future Microbiol.* 2015;10(10):1683–706. <http://dx.doi.org/10.2217/fmb.15.48.3>.
4. Bassetti M, Vena A, Croxatto A, Righi E, Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs in Context* 2018;7:212–527. DOI: 10.7573/dic.212527.
5. Joo EJ, Kang CI. Clinical predictors of *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia among gram-negative bacterial infections in nonneutropenic patients with solid tumor. *Journal of Infection.* 2011;63(3):207–214. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2011.06.011>.
6. Bubonja-Sonje M, Matovina M, Skrobonja I, Bedenic B. Mechanisms of Carbapenem Resistance in Multidrug-Resistant Clinical Isolates of *Pseudomonas aeruginosa* from a Croatian Hospital. *Microb Drug Resist.* 2015 Jun;21(3):261–9. PMID: 25565041. doi: 10.1089/mdr.2014.0172.
7. Mehmet FG, Aldemir M., Hosoglu S. Epidemiology of burn unit infections in children. *APIC.* 2003 Oct;31(6):342–346. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0196-6553\(02\)48226-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0196-6553(02)48226-0).
8. Venier AG, Gruson D, Lavigne T, Jarno P, L'Heriteau F, Coignard B, Savy A, Rogues AM. Identifying new risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in intensive care units: experience of the French national surveillance, REA-RAISIN. *J Hosp Infect.* 2011;79(1):44–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhin.2011.05.007>.
9. Bitsori M, Maraki S, Koukouraki S, Galanakis E. *Pseudomonas aeruginosa* urinary tract infection in children: risk factors and outcomes. *J. Urol.* 2012 Jan;187(1):260–4. doi: 10.1016/j.juro.2011.09.035.
10. Colvin KM, Irie Y, Tart CS, Urbano R, Whitney JC, Ryder C. The Pel and Psl polysaccharides provide *Pseudomonas aeruginosa* structural redundancy within the biofilm matrix. *Environ. Microbiol.* 2012;(14):1913–1928. doi: 10.1111/j.1462-2920.2011.02657.x.
11. Laverty G, Gorman SP, Gilmore BF. Biomolecular mechanisms of *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* biofilm formation. *Pathogens.* 2014 Sep;3(3):596–632. doi: 10.3390/pathogens3030596.
12. Rule CS, Patrick M, Camberg JL, Maricic N, Hol WG, Sandkvist M. Zinc coordination is essential for the function and activity of the type II secretion ATPase EpsE. *Microbiologyopen.* 2016 Oct;5(5):870–882. doi: 10.1002/mbo3.376.
13. Kryuchko TA, Abaturov AE, Poda OA, Nykulyna AA. Sinegnojnaya infekciya u detej. [*Pseudomonas* infection in children]. *Khmelnytskyi: FLP Storozhuk*; 2017. 224 p. (Russian)
14. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2017;36(11):1999–2006. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-016-2703-z> 79.
15. Fernandez-Barat L, Ferrer M, De Rosa F, Gabarrus A, Esperatti M, Terraneo S, Rinaudo M, Li Bassi G, Torres A. Intensive care unit-acquired pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa* with and without multidrug resistance. *J Infect.* 2017;74(2):142–52. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2016.11.008>.
16. Goel V, Hogade SA, Karadesai SG. Ventilator associated pneumonia in a medical intensive care unit: Microbial aetiology, susceptibility patterns of isolated microorganisms and outcome. *Indian Journal of Anaesthesia.* 2012 Dec.;56(6):558–562. DOI: 10.4103/0019-5049.104575.
17. Asherova IK, Kapranov NI. *Sovremenny'e podkhody' k diagnostike i lecheniyu respiratorny'kh infekcij u bol'ny'kh mukoviscidozom.* [Modern approach to the diagnosis and treatment of children with cystic fibrosis]. *Klin. Mikrobiol. Antimikrob. Khimioter.* 2014;16(2):100–110. (Russian)
18. Micek ST, Wunderink RG, Kollef MH, Chen C, Rello J, Chastre J, Antonelli M, Welte T, Clair B, Ostermann H, Calbo E, Torres A, Menichetti F, Schramm GE, Menon V. An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. *Crit Care.* 2015;19:219. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0926-5>.
19. Poda OA, Kryuchko TO, Nesina IN, Tkachenko OY, Kuzmenko NV. MODERN APPROACHES TO TREATMENT OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA (LITERATURE REVIEW). *Wiadomości Lekarskie.* 2019; LXXII(5):892–897. (English)
20. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016 Sep; 1;63(5):e61–e111. doi: 10.1093/cid/civ353.
21. Blot SD, Koulenti MA. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of

- critically ill patients? Data from the multinational DALI study. *Crit Care*. 2014 May; 18(3):99-110. doi: 10.1186/cc13874.
22. Sergio RE, Borgatta B, Rello J. Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia management. *Infect Drug Resist*. 2016 Jan;9:7-18. doi: 10.2147/IDR.S50669.
 23. Planquette B, Timsit JF, Misset BY. OUTCOMEREA Study Group Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia. Predictive factors of treatment failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jul;188(1):69-76. doi: 10.1164/rccm.201210-1897OC.
 24. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med*. 2014 Aug;42(8):1749-55. doi: 10.1097/CCM.0000000000000330.
 25. Piskin N, Aydemir H, Oztoprak N, Akduman D, Comert F, Kokturk F, Celebi G. Inadequate treatment of ventilator-associated and hospital-acquired pneumonia: risk factors and impact on outcomes. *BMC Infect Dis*. 2012 Oct;12:254-268. doi: 10.1186/1471-2334-12-268.
 26. Martin-Loeches I, Deja Koulenti MD, Dimopoulos G. Study Investigators: Potentially resistant microorganisms in intubated patients with hospital-acquired pneumonia: the interaction of ecology, shock and risk factors. *Intensive Care Med*. 2013 Apr;39(4):672-81. doi: 10.1007/s00134-012-2808-5.
 27. Garnacho-Montero J, Corcia-Palomo Y, Amaya-Villar R, Martin-Villen L. How to treat VAP due to MDR pathogens in ICU patients. *BMC Infect Dis*. 2014;14:120-135. doi: 10.1186/1471-2334-14-135.
 28. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, Barcenilla F, Escobresca-Ortega A, Ochoa M, Cayuela A, Rello J. Optimal management therapy for Pseudomonas aeruginosa ventilator-associated pneumonia: an observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med*. 2007;35(8):1888-95. <http://dx.doi.org/10.1097/01.CCM.0000275389.31974.22>.
 29. Mokart D, Slehofer G, Lambert J. De-escalation of antimicrobial treatment in neutropenic patients with severe sepsis: results from an observational study. *Intensive Care Med*. 2014 Jan; 40(1):41-9. DOI: 10.1007/s00134-013-3148-9.
 30. Vazquez-Grande G, Kumar A. Optimizing antimicrobial therapy of sepsis and septic shock: focus on antibiotic combination therapy. *Semin Respir Crit Care Med*. 2015 Feb;36(1):154-66. doi: 10.1055/s-0034-1398742.
 31. MacVane SH, Kuti JL, Nicolau DP. Clinical pharmacodynamics of antipseudomonal cephalosporins in patients with ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(3):1359-64. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.01463-13>.
 32. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Malliaros A, Samonis G, Falagas ME. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis*. 2018;18(1):108-20. [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30615-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30615-1).
 33. Capellier G, Mockly H, Charpentier C. Early-onset ventilator-associated pneumonia in adults randomized clinical trial: comparison of 8 versus 15 days of antibiotic treatment. *PLoS One*. 2012 Aug;7(8):412-90.
 34. Ciofu O, Tolker-Nielsen T. Tolerance and Resistance of Pseudomonas aeruginosa Biofilms to Antimicrobial Agents-How P. aeruginosa Can Escape Antibiotics. *Front Microbiol*. 2019 May;310:9-13. doi: 10.3389/fmicb.2019.00913. eCollection 2019.
 35. Vitkauskienė A, Skrodenienė E, Dambrauskienė A, Macas A, Sakalauskas R. Pseudomonas aeruginosa bacteremia: resistance to antibiotics, risk factors, and patient mortality. *Medicina (Kaunas)*. 2010;46(7):490-5. PMID: 20966623.
 36. Pena C, Cabot G, Gomez-Zorrilla S, Zamorano L, Ocampo-Sosa A, Murillas J. Influence of virulence genotype and resistance profile in the mortality of Pseudomonas aeruginosa bloodstream infections. *Clin Infect Dis*. 2015 Feb;60(4):539-48. doi: 10.1093/cid/ciu866.
 37. Hilf M, Yu VL, Sharp J. Antibiotic therapy for Pseudomonas aeruginosa bacteremia: outcome correlations in a prospective study of 200 patients. *Am J Med*. 1989 Nov; 87(5):540-6. PMID: 2816969.
 38. Mical P, Soares-Weiser K, Leibovici L. Papers beta-lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2004 March;328:600-68. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38028.520995.63>.
 39. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D. Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup; Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013 Feb; 39(2):165-228. doi: 10.1007/s00134-012-2769-8.

Реферат

СИНЕГНОЙНА ІНФЕКЦІЯ – СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ ПАТОЛОГИИ

Пода О.А.

Ключевые слова: вентилятор-ассоциированная пневмония, бактериемия, синегнойная инфекция, лечение.

Введение. На современном этапе антимикробная терапия вентилятор-ассоциированной пневмонии и бактериемии вызванной *Pseudomonas aeruginosa* является актуальной проблемой в связи с высоким распространением полирезистентных штаммов возбудителя и их особенностью активно формировать устойчивость к новым антибактериальным препаратам.

Цель. Описать основные современные подходы к терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии и бактериемии, возбудителем которых является синегнойная палочка.

Материалы и методы. Проведен анализ и обобщение результатов научных исследований, освещенных в фундаментальных медицинских изданиях, касающихся вопросов терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии и бактериемии, вызванной синегнойной инфекцией.

Результаты. Основные моменты в современном подходе к эффективной терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии и бактериемии, вызванных синегнойной инфекцией, включают правильный эмпирический выбор стартового антибактериального агента в соответствии с локальной эпидемиологией лечебного учреждения, своевременное начало проводимого лечения, возможное сочетание лекарственных препаратов с тенденцией к деэскалации к монотерапии. Важным является также выбор оптимального лекарственного средства с учетом его фармакологических параметров и четкое определение оптимальной терапевтической дозы препарата. На сегодняшний день рекомендуется комбинированная терапия псевдомонадной вентилятор-ассоциированной пневмонии и бактериемии с применением современных антисинегнойных пенициллинов или цефалоспоринов или карбапенемов плюс антисинегнойные фторхинолоны или аминогликозиды или Колистин с Fosфомицином.

Выводы. Несмотря на разработку современных подходов к антимикробной терапии инфекций, вызванных *Pseudomonas aeruginosa*, данный вопрос все еще остается дискуссионным и требующим дальнейшего изучения.

Summary

PSEUDOMONAS AERUGINOSA INFECTION: MODERN APPROACHES TO MANAGEMENT OF THE MOST SIGNIFICANT CLINICAL FORMS OF PATHOLOGY

Poda O.A.

Key words: ventilator-associated pneumonia, Pseudomonas aeruginosa, treatment.

Introduction. At present, antimicrobial therapy of ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by Pseudomonas aeruginosa is an urgent problem due to the high prevalence of microbial multiresistant strains and their ability to develop resistance to new antibacterial drugs.

Materials and methods. The analysis and generalization of the results of scientific studies highlighted in fundamental medical journals related to the treatment of ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by Pseudomonas infection are carried out.

Results. The main points in the modern approach to the effective treatment of ventilator-associated pneumonia and bacteremia caused by Pseudomonas aeruginosa include the correct empirical choice of the starting antibacterial agent in accordance with the local epidemiology of the medical setting, timely beginning of the treatment, options to combine drugs with a tendency to de-escalation to monotherapy. It is also important to choose the optimal drug in terms of its pharmacological parameters and a clear definition of the optimal therapeutic dosage. The article describes the main groups of drugs currently used in the treatment of the main clinical forms of Pseudomonas aeruginosa. Nowadays, it is recommended to combine therapy for pseudomonas ventilator-associated pneumonia and bacteremia with antipseudomonas penicillins or cephalosporins or carbapenems plus fluoroquinolones or aminoglycosides or colistin with phosphomycin.

Conclusions. Despite the elaboration of the modern approaches to the antimicrobial therapy of infections caused by Pseudomonas aeruginosa, this issue is still debatable and requires further study.