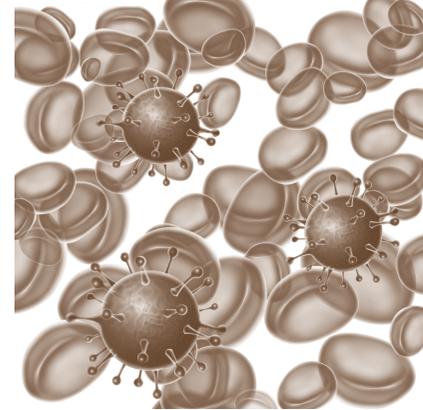


# Антибактериальная терапия инфекции кровотока, вызванной *Acinetobacter baumannii*, у больных COVID-19



Малыгин А.С.<sup>1</sup>,  
Царенко С.В.<sup>1, 2</sup>,  
Филимонова Е.В.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», 123182, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 119991, г. Москва, Российская Федерация

Вторичная бактериальная инфекция является одним из важных факторов риска развития тяжелого течения и летального исхода при COVID-19. В основе рационального выбора средств антибактериальной терапии лежат данные микробиологического мониторинга возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи.

**Цель** исследования – определить основные опции антибактериальной терапии инфекций кровотока, вызванных *Acinetobacter baumannii* у больных COVID-19.

**Материал и методы.** Проведено ретроспективное одноцентровое сплошное неконтролируемое исследование частоты бактериемии, вызванной *A. baumannii* у пациентов с COVID-19, проходивших лечение в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» с октября 2020 г. по сентябрь 2021 г. Для каждого выделенного штамма *A. baumannii* определена чувствительность к основным антибактериальным средствам. Генетические детерминанты антибиотикорезистентности исследованы методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Проанализированы основные терапевтические опции при инфекции кровотока, вызванной *A. baumannii*.

**Результаты и обсуждение.** Инфекции кровотока были диагностированы у 758 (4,7%) из 16 047 госпитализированных пациентов с COVID-19. В 76% случаев возбудителями инфекций кровотока были грам-отрицательные бактерии. *A. baumannii* были выделены из крови 143 (0,89%) пациентов. Обнаружение патогена в крови больных COVID-19 ассоциировано с тяжелым и крайне тяжелым течением болезни. Большинство (93%) штаммов выделено в отделении реанимации и интенсивной терапии. Изученные штаммы *A. baumannii* были карбапенем-резистентными (CRAb) и фенотипически относились к классу XDR. По данным исследования методом ПЦР, штаммы *A. baumannii* являлись продуцентами оксациллиназ OXA-23, OXA-40 и OXA-51.

**Заключение.** Циркуляция в отделениях реанимации и интенсивной терапии *A. baumannii* CRAb делает нерациональной и неэффективной эмпирическую терапию на основе карбапенемов. Для этиотропной терапии инфекции кровотока, вызванной *A. baumannii*, рекомендовано использовать комбинированные схемы антибактериальной терапии с включением полимиксина В и сульбактама.

**Финансирование.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Сбор и статистическая обработка данных, анализ результатов, обзор публикаций по теме статьи, написание текста – Малыгин А.С.; концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи – Царенко С.В.; сбор и обработка материала, анализ результатов – Филимонова Е.В. Все авторы принимали участие в обсуждении результатов.

**Для цитирования:** Малыгин А.С., Царенко С.В., Филимонова Е.В. Антибактериальная терапия инфекции кровотока, вызванной *Acinetobacter baumannii*, у больных COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 3. С. 21–27. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-3-21-27>

Статья поступила в редакцию 02.12.2021. Принята в печать 30.05.2022.

## Ключевые слова:

*Acinetobacter baumannii*; антибиотикорезистентность; бактериемия; инфекция, связанная с оказанием медицинской помощи; COVID-19

Antibiotic therapy of *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection in COVID-19 patientsMalygin A.S.<sup>1</sup>, Tsarenko S.V.<sup>1,2</sup>,  
Filimonova E.V.<sup>1</sup><sup>1</sup> City Clinical Hospital No. 52, 123182, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup> Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russian Federation

Secondary bacterial infection is one of the important risk factors for the development of severe course and death in COVID-19. The rational choice of antibacterial therapy is based on the data of microbiological monitoring of pathogens of healthcare-associated infections.

**The aim** of the study is to determine the main options for antibiotic therapy of *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection in COVID-19 patients.

**Material and methods.** A retrospective, single-centre, uncontrolled study of the incidence of *A. baumannii* bacteremia in COVID-19 patients treated at the City Clinical Hospital No. 52 in Moscow from October 2020 to September 2021 was performed. For each strain of *A. baumannii* sensitivity to the main antibacterial agents was determined. Genetic determinants of antibiotic resistance were studied by real-time multiplex polymerase chain reaction. The main therapeutic options for *A. baumannii* bloodstream infection were analyzed.

**Results and discussion.** Bloodstream infections were diagnosed in 4.7% of hospitalized patients with COVID-19 (758/16 047). Gram-negative bacteria were the causative agents of bloodstream infections in 76% of cases. *A. baumannii* were isolated from the blood of 143 patients (0.89%). Detection of the pathogen in the blood of COVID-19 patients was associated with severe and extremely severe course of the disease. Most of the strains (93%) were isolated in the intensive care unit. The *A. baumannii* strains studied were carbapenem-resistant (CRAB) and phenotypically belonged to the XDR class. According to a PCR study, *A. baumannii* strains were producers of oxacillinases *OXA-23*, *OXA-40*, and *OXA-51*.

**Conclusion.** The circulation of *A. baumannii* CRAB in intensive care units makes empiric therapy based on carbapenems irrational and ineffective. For the etiologic therapy of *A. baumannii* bloodstream infection it is recommended to use combined antibiotic therapy regimens with the inclusion of polymyxin B and sulbactam.

**Funding.** The authors declare no external funding for the study.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution.** Collection and statistical processing of data, analysis of the results, review of publications on the topic of the article, writing the text – Malygin A.S.; concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article – Tsarenko S.V.; collection and processing of material, analysis of results – Filimonova E.V. All authors took part in the discussion of the results.

**For citation:** Malygin A.S., Tsarenko S.V., Filimonova E.V. Antibiotic therapy of *Acinetobacter baumannii* bloodstream infection in COVID-19 patients. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2022; 11 (3): 21–7. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-3-21-27>

**Received** 02.12.2021. **Accepted** 30.05.2022.

Вторичная бактериальная инфекция является одним из важных факторов риска развития тяжелого течения и летального исхода больных COVID-19 [1, 2]. По данным систематического обзора [3], коинфекции и суперинфекции встречаются соответственно у 19 и 24% пациентов с COVID-19. Имеются сообщения о наличии вторичной бактериальной инфекции у 50% пациентов, умерших от COVID-19 [4]. Наибольшему риску развития вторичных инфекций, вызванных патогенами с множественной лекарственной устойчивостью, подвержены пациенты отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [5]. Использование искусственной вентиляции легких и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) в лечении пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом при тяжелом течении COVID-19 увеличивает вероятность возникновения вторичных инфекционных осложнений [6–9]. Риски разви-

тия инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП), существенно возрастают при продолжительности ЭКМО более 4–5 дней [10].

Изучение эпидемиологических аспектов инфекционных осложнений при COVID-19 очень важно для разработки и внедрения клинических протоколов антибактериальной терапии больных новой коронавирусной инфекцией [11]. В этиологической структуре ИСМП особое значение имеют патогены группы ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* и *Enterobacter* spp.). *A. baumannii* – это грамотрицательные, не образующие спор, не ферментирующие аэробные бактерии, которые могут являться причиной развития тяжелой инфекции кровотока, дыхательных путей, кожи, мягких тканей [12]. В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ)

**Keywords:**

*Acinetobacter baumannii*;  
antibiotic resistance;  
bacteremia,  
healthcare-associated  
infection; COVID-19

отнесла *A. baumannii* к патогенам, которые представляют значительную угрозу для здоровья человека и требуют поиска новых антибактериальных средств [13]. Распространение ацинетобактерной инфекции в стационарах обусловлено способностью этих микроорганизмов выживать как во влажных, так и в сухих условиях госпитальной среды, образованием биопленок, резистентностью к большинству антибактериальных препаратов и ряду антисептических и дезинфицирующих средств (фурацилин, риванол и др.) [14, 15].

Глобальной проблемой является широкое распространение госпитальных штаммов *A. baumannii* с множественной (MDR) и экстремальной (XDR) резистентностью к антибактериальным средствам. Основные механизмы резистентности *Acinetobacter* spp. включают нарушения проницаемости клеточной стенки, модификацию пориновых и пенициллин-связывающих белков, активацию системы эффлюкса, продукцию  $\beta$ -лактамаз различных типов [16]. Зарегистрированы штаммы *A. baumannii*, резистентные к колистину. Устойчивость к полимиксинам может быть обусловлена изменениями структуры липополисахаридов, что генетически детерминировано мутациями в генах *lpxA/D/C* и *pmrA/B* [17, 18]. Кроме того, в формирование резистентности к этим антибиотикам могут быть вовлечены гены плазмид (*mcr-1*, *mcr-2* и *mcr-3* и др.) [19].

Большинство госпитальных штаммов *A. baumannii* резистентны к аминогликозидам, фторхинолонам и карбапенемам. Устойчивость *Acinetobacter* spp. к аминогликозидам может быть связана с выработкой метилазы 16S рРНК, аминоацетилтрансфераз, аденилтрансфераз и фосфорилаз. Резистентность к фторхинолонам обусловлена модификацией ДНК-гиразы бактерий, а также изменениями структуры белка наружной мембраны и снижением проницаемости клеточной стенки. Наибольшее клиническое значение имеют карбапенем-резистентные штаммы *A. baumannii* (CRAb).

В формирование резистентности к карбапенемам свой вклад вносят гены OXA- $\beta$ -лактамаз (*OXA-23*, *OXA-40*, *OXA-48*, *OXA-58*) и металло- $\beta$ -лактамаз (*VIM*, *IMP*, *NDM*) [20]. Наиболее часто резистентность *A. baumannii* к карбапенемам ассоциирована с генами *OXA-23* и *OXA-40* [21], реже выявляются гены металло- $\beta$ -лактамаз NDM-типа [15]. Большинство генов, кодирующих продукцию приобретенных карбапенемаз, входят в состав интегронов, которые обладают высокой мобильностью и быстро распространяются между микроорганизмами с помощью плазмид и транспозонов. Наличие карбапенем-резистентных штаммов *A. baumannii* существенно уменьшает число терапевтических опций и создает проблемы в адекватном применении средств этиотропной терапии [20, 22].

Задержка с назначением адекватной антибактериальной терапии *A. baumannii* оказывает значительный негативный эффект на клинический исход инфекционной болезни, а преждевременное ее завершение может приводить к рецидивам [14]. Не существует «золотого стандарта» лечения ацинетобактерных инфекций [23]. Выбор терапии ИСМП, вызванных *A. baumannii*, должен проводиться на основе национальных и локальных клинических протоколов [24].

**Цель** исследования – определить основные опции антибактериальной терапии инфекции кровотока, вызванной *A. baumannii*, у больных COVID-19.

## Материал и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое сплошное неконтролируемое исследование частоты бактериемии, вызванной *A. baumannii*, у пациентов с COVID-19, проходивших лечение в инфекционном госпитале ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» с октября 2020 г. по сентябрь 2021 г., диагноз новой коронавирусной инфекции COVID-19 подтверждали обнаружением РНК SARS-CoV-2 в назофарингеальном мазке методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

У всех включенных в исследование пациентов диагностирована вторичная бактериальная инфекция кровотока, ассоциированная с *A. baumannii*. Идентификацию возбудителя проводили с использованием времяпролетной MALDI-TOF масс-спектрометрии и программно-аппаратного комплекса MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Германия). Для всех выделенных штаммов *A. baumannii* была проведена оценка антибиотикорезистентности. Чувствительность к антибиотикам определяли на автоматическом бактериологическом анализаторе Phoenix-100 (Becton Dickinson, США) в соответствии с ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 и протоколом клинических лабораторных стандартов [25].

Минимальную подавляющую концентрацию (МПК) определяли для следующих антибактериальных препаратов: аминогликозидов (гентамицин, амикацин), карбапенемов (имипенем, меропенем), полимиксинов (колистин), сульфаниламидов (триметоприм/сульфаметоксазол), фторхинолонов (левофлоксацин). Для приготовления рабочих растворов использовали субстанции антибактериальных средств (Molekula GmbH, Германия).

По результатам исследования бактериальные штаммы подразделяли на чувствительные (S – susceptible), промежуточной (умеренной) чувствительности (I – intermediate) и резистентные (R – resistant). В зависимости от выраженности антибиотикорезистентности определяли фенотипы изолятов: MDR (англ. multidrug resistant – мультирезистентные), XDR (англ. extremely drug resistant – экстремально резистентные) и PDR (англ. pan drug resistant – панрезистентные). Для идентификации генетических детерминант резистентности использовали метод мультиплексной ПЦР в режиме реального времени. Определяли способность микроорганизмов продуцировать сериновые карбапенемазы класса D (*OXA-23*, *OXA-40*, *OXA-48*, видоспецифичную карбапенемазу *Acinetobacter baumannii* *OXA-51*), карбапенемазы класса A (*KPC*, *GES*),  $\beta$ -лактамазы (БЛРС/ESBL) класса A (*CTX-M1*, *SHV*, *TEM*) и металло- $\beta$ -лактамазы (МБЛ) класса B (*NDM*, *VIM*, *IMP*). Статистическую обработку данных проводили с помощью программы BioStat, 2009 (AnalystSoft, США). Тип распределения случайных величин определяли с помощью *W*-критерия Шапиро–Уилка. Для анализа данных с распределением, отличным от нормального, использовали методы непараметрической статистики. Количественные данные представляли в виде медианного значения с указанием интерквартильного размаха (IQR) – *Me* (LQ–UQ) (медиана, верхний

и нижний квартиль). Для сравнения 2 независимых выборок использовали  $U$ -тест Манна–Уитни ( $p_{mw}$ ). Качественные данные представляли в виде абсолютных значений с указанием процента. Для статистического анализа относительных показателей применяли метод  $\chi^2$  (при малом числе наблюдений использовали критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса). Статистически значимыми считали различия при уровне вероятности 95% и более ( $p < 0,05$ ).

## Результаты и обсуждение

С октября 2020 г. по сентябрь 2021 г. в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» проходили лечение 16 047 больных COVID-19. Инфекции кровотока были диагностированы у 758 (4,7%) пациентов. Всего из крови больных COVID-19 было выделено 945 штаммов различных патогенов. В большинстве случаев (79%) микроорганизмы были получены из проб крови пациентов, проходивших лечение в ОРИТ.

Результаты микробиологического исследования показали, что основными возбудителями инфекций кровотока были грамотрицательные бактерии (76%). Наиболее часто идентифицировали следующие патогены: *K. pneumoniae* – 35,24% ( $n=333$ ), *A. baumannii* – 15,13% ( $n=143$ ), *E. faecium* – 11,95% ( $n=113$ ); *S. aureus* – 7,72% ( $n=73$ ); *E. coli* – 6,13% ( $n=58$ ), *P. aeruginosa* – 5,1% ( $n=49$ ), *E. faecalis* – 3,9% ( $n=37$ ). Грибы рода *Candida* были обнаружены в 4,55% случаев ( $n=43$ ). Реже выделяли *B. cepacia*, *K. oxytoca*, *P. mirabilis*, *S. maltophilia*.

Из крови 143 пациентов (0,89% числа госпитализированных), 73 мужчин и 70 женщин, выделен *A. baumannii*. В 133 (93%) из 143 случаев это пациенты ОРИТ (из них 104 – в отделении ЭКМО). У всех пациентов с COVID-19, осложненном вторичной ацинетобактер-ассоциированной инфекцией кровотока, отмечено тяжелое и крайне тяжелое течение болезни. Выжили 12 (8,4%) пациентов. Медианный возраст выживших пациентов составил 53 (IQR 40–57) года, умерших – 62,5 (IQR 49–70) года. *A. baumannii* обнаружен в крови больных на 16-е (IQR 10–28) сутки после госпитализации и на 8-е (IQR 5–13) сутки после поступления в ОРИТ. Полученные результаты подтверждают мнение о том, что инфицирование *A. baumannii* относят к поздним ИСМП.

Все выделенные из крови штаммы *A. baumannii* оказались чувствительными к колистину (МПК <0,5 мг/л), но резистентными к карбапенемам (МПК >32 мг/л) и фторхинолонам (МПК >4 мг/л). Чувствительность к аминогликозидам (амикацину и гентамицину) составила 14,8% (4/27), к ко-тримоксазолу был чувствителен 1 штамм.

Выделенные штаммы *A. baumannii* фенотипически отнесены к группе XDR, что определило сложность с выбо-

ром антимикробных средств для этиотропной терапии. При проведении ПЦР-исследования выделенных штаммов *A. baumannii* выявлены продуценты оксациллиназ OXA-23, OXA-40 и OXA-51.

Выбор схемы эмпирической антимикробной терапии (АМТ) у пациентов с инфекцией кровотока был основан на алгоритмах национального руководства «Стратегия контроля антимикробной терапии» [26]. Показанием для начала эмпирической АМТ служило наличие убедительных клинико-лабораторных признаков вторичной бактериальной инфекции. Стартовая АМТ включала ингибитор-защищенный  $\beta$ -лактам (пиперациллин + тазобактам или цефоперазон + сульбактам либо цефепим + сульбактам) в сочетании с аминогликозидом (амикацин или гентамицин). При идентификации *A. baumannii* в крови или респираторных образцах до получения антибиотикограммы осуществляли коррекцию АМТ.

В связи с тем что все клинические штаммы *A. baumannii* были чувствительны к колистину (антибиотик из группы полимиксинов), в качестве основной терапевтической опции использовали схемы на основе полимиксина В (колистин является пролекарством и в Российской Федерации зарегистрирован только в лекарственной форме для ингаляций). При назначении полимиксинов учитывали их потенциальную токсичность (нефро-, нейротоксичность) и особенности фармакокинетики. Пациентам с нормальной функцией почек полимиксин В вводили внутривенно инфузионно в максимальной терапевтической дозе 1,25 мг/кг каждые 12 ч. Монотерапию полимиксинами не применяли, так как они плохо проникают через тканевые барьеры. Для потенцирования действия полимиксинов использовали комбинированные схемы с включением сульбактама, известного своей ацинетобактерной активностью. С этой целью назначали комбинированные антибактериальные препараты (цефоперазон + сульбактам, цефепим + сульбактам, ампициллин + сульбактам), так как монопрепараты сульбактама на отечественном фармацевтическом рынке не представлены. Все препараты применяли по жизненным показаниям в максимальной разрешенной дозе. Другие антибиотики (тигекцилин, рифампицин) включали в схему терапии при наличии чувствительности к ним выделенного штамма *A. baumannii*. Схему антибактериальной терапии и режим дозирования утверждали решением врачебной комиссии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» с учетом критериев Европейского комитета по определению чувствительности к антимикробным препаратам (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing, EUCAST) и рекомендаций клинического фармаколога. Схемы эмпирической и скорректированной АМТ после идентификации *A. baumannii* в крови больных COVID-19 приведены в таблице.

Схемы эмпирической и скорректированной антибактериальной терапии после идентификации в крови *Acinetobacter baumannii*

Эмпирическая антибактериальная терапия	Коррекция антибактериальной терапии после обнаружения <i>A. baumannii</i> в крови
ЦП/СБ, АМИ	ПМ, ТГ, ЦП/СБ
ПИП/ТАЗ, АМИ	ПМ, ТГ, АМП/СБ
ПИП/ТАЗ, АМИ	ПМ, ЦПМ/СБ
ЦПМ/СБ, АМИ	ПМ, РИФ, ЦПМ/СБ

**Примечание.** АМП/СБ – ампициллин + сульбактам; ЦП/СБ – цефоперазон + сульбактам; ЦПМ/СБ – цефепим + сульбактам; ПМ – полимиксин; ТГ – тигекцилин; ПИП/ТАЗ – пиперациллин + тазобактам; АМИ – амикацин; РИФ – рифампицин.

Применение комбинированных схем АМТ с включением полимиксина В ( $\pm$  колистин ингаляционно) приводило к положительному микробиологическому эффекту (санация кровотока от *A. baumannii*).

Преобладание в структуре инфекций кровотока полирезистентной грамотрицательной микрофлоры – особенность инфекционных осложнений в ОРПТ у больных с COVID-19. Полученные результаты согласуются с данными других исследований, в которых подтвержден высокий риск вторичных инфекций, вызванных микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью у больных COVID-19, находящихся в критическом состоянии [27]. В исследовании N. Palanisamy и соавт. показано, что основными возбудителями инфекций кровотока у пациентов с тяжелым течением COVID-19 являлись грамотрицательные бактерии (82,8%), среди которых преобладали *A. baumannii* (32,8%) и *K. pneumoniae* (21,9%) [28]. Сходные данные были получены в Китае (больница Юнион, Ухань). По данным J. Li и соавт. возбудителями вторичных бактериальных инфекций у госпитализированных пациентов с COVID-19 в 85,5% случаев были грамотрицательные бактерии, среди которых *A. baumannii* составлял 35,8% (из них 91,2% – CRAB) [29]. В исследовании T. Nebreda-Mayoral и соавт. показано, что инфицирование XDR-штаммом *A. baumannii* является одной из детерминант тяжелого течения и летального исхода больных COVID-19 [30].

В связи с тем что все штаммы *A. baumannii*, выделенные из крови пациентов с COVID-19, оказались чувствительными к колистину, основу АМТ ацинетобактерных инфекций составлял полимиксин В.

Известно, что в лечении CRAB-инфекций основными являются схемы комбинированной АМТ с включением полимиксина В [31]. При выборе оптимальных режимов комбинированной АМТ ацинетобактерной инфекции использовали данные качественных рандомизированных клинических исследований (РКИ), в которых первичной конечной точкой была 30-дневная смертность от всех причин. Исследование A. Batirel и соавт., включавшее 250 пациентов с бактериемией CRAB, показало, что лечение комбинациями, содержащими колистин ( $n=214$ ), по сравнению с монотерапией колистином ( $n=36$ ) ассоциировано со снижением летальности (52,2 против 72,2%) и повышением микробиологической эрадикации (79,9 против 55,6%) [32]. Статистически значимых различий в клинических и микробиологических исходах между различными комбинациями, включающими колистин (колистин + сульбактам, колистин + карбапенем, колистин + другой АМП) не отмечено. В метаанализе S.Y. Jung и соавт. с включением 23 исследований с участием 2118 пациентов комбинированные методы лечения показали преимущество по сравнению с режимом монотерапии с внутривенным введением колистина в отношении снижения общей летальности: монотерапия сульбактамом [отношение шансов (ОШ) 0,18; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,04–0,42], сульбактам в высоких дозах (ОШ 0,31; 95% ДИ 0,07–0,71), фосфомицин + колистин внутривенно (ОШ 0,34; 95% ДИ 0,19–0,54), колистин ингаляционно + колистин внутривенно (ОШ 0,39; 95% ДИ 0,32–0,46), тигециклин в высоких дозах (ОШ 0,39;

95% ДИ 0,16–0,67) [33]. Результаты метаанализа Z. Chen и соавт. с включением 12 исследований при общем числе пациентов 668 показали, что использование комбинированных режимов АМТ на основе колистина по сравнению с монотерапией колистином чаще достигали эрадикации *A. baumannii* (ОШ 2,14; 95% ДИ 1,48–3,07,  $p<0,0001$ ), однако отсутствовали статистически значимые различия в общем клиническом ответе (ОШ 1,37; 95% ДИ 0,86–2,19,  $p=0,18$ ), а также в отношении показателя летальности, продолжительности пребывания в ОРПТ и нефротоксичности ( $p>0,05$ ) [34]. В метаанализе J. Liu и соавт., который включал 18 исследований с общим числом пациентов 1835, отмечена эффективность схем с включением сульбактама в высоких дозах (более 6 г/сут) в комбинации с колистином и другими антибактериальными средствами (левофлоксацин или тигециклин) [35].

Метаанализ С. Лу и соавт. 11 исследований (из них 2 РКИ) не выявил статистически значимых различий в отношении 30-дневной летальности по любой причине в группах пациентов, получавших АМТ на основе полимиксинов, и при альтернативных режимах без полимиксинов (ОШ 0,95; 95% ДИ 0,59–1,53) [36]. По отношению к клиническому ответу схемы терапии на основе полимиксина имели существенное преимущество (ОШ 1,99; 95% ДИ 1,31–3,03), однако они ассоциировались с большим числом неблагоприятных событий (ОШ 4,32; 95% ДИ 1,39–13,48), особенно нефротоксичных. Ключевым моментом при использовании схем с полимиксинами является соблюдение баланса между эффективностью и безопасностью.

## Заключение

По данным проведенного исследования можно констатировать, что в структуре инфекций кровотока у пациентов с COVID-19 доля *A. baumannii* составляла 15,13%. В 93% случаев этот патоген обнаружен в крови пациентов, находившихся на лечении в ОРПТ. Обнаружение *A. baumannii* в крови больных COVID-19 ассоциируется с тяжелым и крайне тяжелым течением болезни. В отделениях ЭКМО и ОРПТ все штаммы *A. baumannii*, выделенные из крови больных COVID-19, были карбапенем-резистентными (CRAB) и фенотипически относились к классу XDR. Резистентность *A. baumannii* к  $\beta$ -лактамам антибиотикам и карбапенемам обусловлена продукцией оксациллиназы OXA-23, OXA-40, OXA-48, видоспецифичной карбопенамазы OXA-51. Распространение госпитальных штаммов *A. baumannii* с множественной лекарственной устойчивостью ограничивает число терапевтических опций. Преобладание CRAB в ОРПТ делает нерациональной и неэффективной эмпирическую терапию ацинетобактерной инфекции с использованием карбапенемов. Для этиотропной терапии инфекций кровотока, вызванных *A. baumannii*, целесообразно применение комбинированных схем антибактериальной терапии с включением полимиксина В и сульбактама в высоких дозах. При выявлении вспышек ИСМП, вызванных CRAB, необходимо формирование жестких мер эпидемиологического контроля для предотвращения распространения патогена.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Малыгин Александр Сергеевич (Alexander S. Malygin)\*** – кандидат медицинских наук, врач – клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Российская Федерация

E-mail: dr.a.s.m@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1955-5105>

**Царенко Сергей Васильевич (Sergei V. Tsarenko)** – доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по реанимации ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», профессор факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Москва, Российская Федерация

E-mail: s9637501492@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7065-5331>

**Филимонова Елена Викторовна (Elena V. Filimonova)** – врач – анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: Elena.filimonova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4796-411X>

## ЛИТЕРАТУРА

- Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M. et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2 // IUBMB Life. 2020. Vol. 72, N 10. 2097–2111. DOI: <https://doi.org/10.1002/iub.2356>
- Feldman C., Anderson R. The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19 // Pneumonia (Nathan). 2021. Vol. 13, N 1. P. 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41479-021-00083-w>
- Musuza J.S., Watson L., Parmasad V. et al. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis // PLoS. One. 2021. Vol. 16, N 5. Article ID e0251170. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251170>
- Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // Lancet. 2020. Vol. 395. P. 1054–1062. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Giacobbe D.R., Battaglini D., Ball L. et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19 // Eur. Soc. Clin. Invest. 2020. Vol. 50, N 10. Article ID e13319. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13319>
- Cox M.J., Loman N., Bogaert D., O'Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19 // Lancet Microbe. 2020. Vol. 1, N 1. P. e11. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30009-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30009-4)
- Maes M., Higginson E., Pereira-Dias J. et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19 // Crit. Care. 2021. Vol. 25, N 1. P. 25. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03460-5>
- Blonz G., Kouatchet A., Chudeau N. et al. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region // Crit. Care. 2021. Vol. 25, N 1. P. 72. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03493-w>
- Moretto M., Van Laethem J., Minini A. et al. Ventilator-associated bacterial pneumonia in coronavirus 2019 disease, a retrospective monocentric cohort study // J. Infect. Chemother. 2021. Vol. 27, N 6. P. 826–833. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.01.011>
- Li Z.J., Zhang D.F., Zhang W.H. Analysis of nosocomial infection and risk factors in patients with ECMO treatment // Infect. Drug Resist. 2021. Vol. 14. P. 2403–2410. DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S306209>
- Sieswerda E., de Boer M.G.J., Bonten M.M.J. et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline // Clin. Microbiol. Infect. 2021. Vol. 27, N 1. P. 61–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.041>
- Lee C.R., Lee J.H., Park M. et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2017. Vol. 7. P. 55. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00055>
- Vincent J.L., Rello J., Marshall J. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units // JAMA. 2009. Vol. 302, N 21. P. 2323–2329. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>
- Горбич Ю.А., Карпов И.А., Кречикова О.И. Инфекции, вызванные *Acinetobacter baumannii*: факторы риска, диагностика, лечение, подходы к профилактике // Медицинские новости. 2011. № 5. С. 31–39.
- Jain M., Sharma A., Sen M.K. et al. Phenotypic and molecular characterization of *Acinetobacter baumannii* isolates causing lower respiratory infections among ICU patients // Microb. Pathog. 2019. Vol. 128. P. 75–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.12.023>
- Kyriakidis I., Vasileiou E., Pana Z.D., Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* antibiotic resistance mechanisms // Pathogens. 2021. Vol. 10, N 3. P. 373. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens10030373>
- Zhang W., Aurosree B., Gopalakrishnan B. et al. The role of *LpxA/c/d* and *pmra/b* gene systems in colistin-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii* // Front. Lab. Med. 2017. Vol. 1, N 2. P. 86–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.flm.2017.07.001>
- Al-Kadmy I.M.S., Ibrahim S.A., Al-Saryi N. et al. Prevalence of genes involved in colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*: first report from Iraq // Microb. Drug Resist. 2020. Vol. 26, N 6. P. 616–622. DOI: <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0243>
- Hussein N.H., Al-Kadmy I.M., Taha B.M., Hussein J.D. Mobilized colistin resistance (*mcr*) genes from 1 to 10: a comprehensive review // Mol. Biol. Rep. 2021. Vol. 48, N 3. P. 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06307-y>
- Sharma S., Das A., Banerjee T., Barman H., Yadav G., Kumar A. Adaptations of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in the hospital environment causing sustained outbreak // J. Med. Microbiol. 2021. Vol. 70, N 3. DOI: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001345>
- Крыжановская О.А., Лазарева А.В., Чеботарь И.В. и др. Спектр антибиотикорезистентности и распространенность ОХА-карбапенемаз среди штаммов *Acinetobacter baumannii*, выделенных у пациентов хирургических и реанимационных отделений в Москве // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. 2016. № 1. С. 40–45.
- Garnacho-Montero J., Timsit J.F. Managing *Acinetobacter baumannii* infections // Curr. Opin. Infect. Dis. 2019. Vol. 32, N 1. P. 69–76. DOI: <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000518>
- Beganovic M., Daffinee K.E., Luther M.K., LaPlante K.L. Minocycline alone and in combination with polymyxin B, meropenem, and sulbactam against carbapenem-susceptible and -resistant *Acinetobacter baumannii* in an in vitro pharmacodynamic model // Antimicrob. Agents Chemother. 2021. Vol. 65, N 3. Article ID e01680-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01680-20>
- Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии // Антибиотики и химиотерапия. 2020. Т. 65, № 5–6. С. 41–69. DOI: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69>
- CLSI MEE. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 29th Informational Supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2019.
- Стратегия контроля антимикробной терапии при оказании стационарной медицинской помощи : Российские клинические рекомендации / под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко, Д.Н. Проценко. Москва : Перо, 2018. 156 с.
- Grasselli G., Scaravilli V., Mangioni D. et al. Hospital-acquired infections in critically ill patients with COVID-19 // Chest. 2021. Vol. 160, N 2. P. 454–465. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.002>
- Palanisamy N., Vihari N., Meena D.S. et al. Clinical profile of bloodstream infections in COVID-19 patients: a retrospective cohort study // BMC Infect. Dis. 2021. Vol. 21, N 1. P. 933. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06647-x>
- Li J., Wang J., Yang Y. et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis // Antimicrob. Resist. Infect. Control. 2020. Vol. 9, N 1. P. 153. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00819-1>
- Nebreda-Mayoral T., Miguel-Gómez M.A., March-Rosselló G.A. et al. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain // Enfer. Infect. Microb. Clin. 2020. Vol. 30, N 4. P. 158–165. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.11.003>

\* Автор для корреспонденции.

31. Rigatto M.H., Vieira F.J., Antochévis L.C. et al. Polymyxin B in combination with antimicrobials lacking in vitro activity versus polymyxin B in monotherapy in critically ill patients with *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa* infections // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2015. Vol. 59. P. 6575–6580. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.00494-15>

32. Batirel A., Balkan I.I., Karabay O. et al. Comparison of colistin–carbapenem, colistin–sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections // *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2014. Vol. 33. P. 1311–1322. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2070-6>

33. Jung S.Y., Lee S.H., Lee S.Y. et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis // *Crit. Care.* 2017. Vol. 21, N 1. P. 319. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1916-6>

34. Chen Z., Chen Y., Fang Y. et al. Meta-analysis of colistin for the treatment of *Acinetobacter baumannii* infection // *Sci. Rep.* 2015. Vol. 5. Article ID 17091. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep17091>

35. Liu J., Shu Y., Zhu F. et al. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis // *J. Glob. Antimicrob. Resist.* 2021. Vol. 24. P. 136–147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.08.021>

36. Lyu C., Zhang Y., Liu X., Wu J., Zhang J. Clinical efficacy and safety of polymyxins based versus non-polymyxins based therapies in the infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis // *BMC Infect. Dis.* 2020. Vol. 20, N 1. P. 296. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05026-2>

## REFERENCES

1. Mirzaei R., Goodarzi P., Asadi M., et al. Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *IUBMB Life.* 2020; 72 (10): 2097–111. DOI: <https://doi.org/10.1002/iub.2356>

2. Feldman C., Anderson R. The role of co-infections and secondary infections in patients with COVID-19. *Pneumonia (Nathan).* 2021; 13 (1): 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41479-021-00083-w>

3. Musuuzza J.S., Watson L., Parmasad V., et al. Prevalence and outcomes of co-infection and superinfection with SARS-CoV-2 and other pathogens: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021; 16 (5): e0251170. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251170>

4. Zhou F., Yu T., Du R. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395: 1054–62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)

5. Giacobbe D.R., Battaglioli D., Ball L., et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID-19. *Eur Soc Clin Invest.* 2020; 50 (10): e13319. DOI: <https://doi.org/10.1111/eci.13319>

6. Cox M.J., Loman N., Bogaert D., O'Grady J. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe.* 2020; 1 (1): e11. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30009-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30009-4)

7. Maes M., Higginson E., Pereira-Dias J., et al. Ventilator-associated pneumonia in critically ill patients with COVID-19. *Crit Care.* 2021; 25 (1): 25. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03460-5>

8. Blonz G., Kouatchet A., Chudeau N., et al. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. *Crit Care.* 2021; 25 (1): 72. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03493-w>

9. Moretti M., Van Laethem J., Minini A., et al. Ventilator-associated bacterial pneumonia in coronavirus 2019 disease, a retrospective monocentric cohort study. *J Infect Chemother.* 2021; 27 (6): 826–33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2021.01.011>

10. Li Z.J., Zhang D.F., Zhang W.H. Analysis of nosocomial infection and risk factors in patients with ECMO treatment. *Infect Drug Resist.* 2021; 14: 2403–10. DOI: <https://doi.org/10.2147/IDR.S306209>

11. Sieswerda E., de Boer M.G.J., Bonten M.M.J., et al. Recommendations for antibacterial therapy in adults with COVID-19 – an evidence based guideline. *Clin Microbiol Infect.* 2021; 27 (1): 61–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.041>

12. Lee C.R., Lee J.H., Park M., et al. Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7: 55. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00055>

13. Vincent J.L., Rello J., Marshall J. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA.* 2009; 302 (21): 2323–9. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1754>

14. Gorbich Yu.L., Karpov I.A., Krechikova O.I. *Acinetobacter baumannii* infections: risk factors, diagnosis, treatment, and prevention approaches. *Meditsinskie novosti [Medical News]*. 2011; (5): 31–9. (in Russian)

15. Jain M., Sharma A., Sen M.K., et al. Phenotypic and molecular characterization of *Acinetobacter baumannii* isolates causing lower respiratory infections among ICU patients. *Microb Pathog.* 2019; 128: 75–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.12.023>

16. Kyriakidis I., Vasileiou E., Pana Z.D., Tragiannidis A. *Acinetobacter baumannii* antibiotic resistance mechanisms. *Pathogens.* 2021; 10 (3): 373. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens10030373>

17. Zhang W., Aurores B., Gopalakrishnan B., et al. The role of *LpxA/c/d* and *pmrA/b* gene systems in colistin-resistant clinical strains of *Acinetobacter baumannii*. *Front Lab Med.* 2017; 1 (2): 86–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.flm.2017.07.001>

18. Al-Kadmy I.M.S., Ibrahim S.A., Al-Saryi N., et al. Prevalence of genes involved in colistin resistance in *Acinetobacter baumannii*: first report from Iraq. *Microb Drug Resist.* 2020; 26 (6): 616–22. DOI: <https://doi.org/10.1089/mdr.2019.0243>

19. Hussein N.H., Al-Kadmy I.M., Taha B.M., Hussein J.D. Mobilized colistin resistance (*mcr*) genes from 1 to 10: a comprehensive review. *Mol Biol Rep.* 2021; 48 (3): 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06307-y>

20. Sharma S., Das A., Banerjee T., Barman H., Yadav G., Kumar A. Adaptations of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB) in the hospital environment causing sustained outbreak. *J Med Microbiol.* 2021; 70 (3). DOI: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001345>

21. Kryzhanovskaya O.A., Lazareva A.V., Chebotar' I.V., et al. The spectrum of antibiotic resistance and the prevalence of OXA-carbapenemases among strains of *Acinetobacter baumannii* isolated from patients of surgical and intensive care units in Moscow. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii [Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology]*. 2016; (1): 40–5. (in Russian)

22. Garnacho-Montero J., Timsit J.F. Managing *Acinetobacter baumannii* infections. *Curr Opin Infect Dis.* 2019; 32 (1): 69–76. DOI: <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000518>

23. Beganovic M., Daffinee K.E., Luther M.K., LaPlante K.L. Minocycline alone and in combination with polymyxin B, meropenem, and sulbactam against carbapenem-susceptible and -resistant *Acinetobacter baumannii* in an in vitro pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother.* 2021; 65 (3): e01680-20. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.01680-20>

24. Yakovlev S.V., Suvorova M.P., Bykov A.O. Infections caused by carbapenem-resistant enterobacteriaceae: epidemiology, clinical significance and possibilities for optimization of antibiotic therapy. *Antibiotiki i khimioterapiya [Antibiotics and Chemotherapy]*. 2020; 65 (5–6): 41–69. DOI: <https://doi.org/10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69> (in Russian)

25. CLSI MEE. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing: 29th Informational Supplement. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2019.

26. Antimicrobial therapy control strategy in the provision of inpatient medical care: Russian clinical guidelines. In: S.V. Yakovlev, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Protsenko (eds). Moscow: Pero, 2018: 156 p. (in Russian)

27. Grasselli G., Scaravilli V., Mangioni D., et al. Hospital-acquired infections in critically ill patients with COVID-19. *Chest.* 2021; 160 (2): 454–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.04.002>

28. Palanisamy N., Vihari N., Meena D.S., et al. Clinical profile of bloodstream infections in COVID-19 patients: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2021; 21 (1): 933. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-06647-x>

29. Li J., Wang J., Yang Y., et al. Etiology and antimicrobial resistance of secondary bacterial infections in patients hospitalized with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective analysis. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2020; 9 (1): 153. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13756-020-00819-1>

30. Nebreda-Mayoral T., Miguel-Gómez M.A., March-Rosselló G.A., et al. Bacterial/fungal infection in hospitalized patients with COVID-19 in a tertiary hospital in the Community of Castilla y León, Spain. *Enferm Infect Microb Clin.* 2020; 30 (4): 158–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2020.11.003>

31. Rigatto M.H., Vieira F.J., Antochévis L.C., et al. Polymyxin B in combination with antimicrobials lacking in vitro activity versus polymyxin B in monotherapy in critically ill patients with *Acinetobacter baumannii* or *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015; 59: 6575–80. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.00494-15>

32. Batirel A., Balkan I.I., Karabay O., et al. Comparison of colistin–carbapenem, colistin–sulbactam, and colistin plus other antibacterial agents for the treatment of extremely drug-resistant *Acinetobacter baumannii* bloodstream infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014; 33: 1311–22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-014-2070-6>

33. Jung S.Y., Lee S.H., Lee S.Y., et al. Antimicrobials for the treatment of drug-resistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia in critically ill patients: a systemic review and Bayesian network meta-analysis. *Crit Care.* 2017; 21 (1): 319. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1916-6>

34. Chen Z., Chen Y., Fang Y., et al. Meta-analysis of colistin for the treatment of *Acinetobacter baumannii* infection. *Sci Rep.* 2015; 5: 17091. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep17091>

35. Liu J., Shu Y., Zhu F., et al. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: a systematic review and network meta-analysis. *J Glob Antimicrob Resist.* 2021; 24: 136–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2020.08.021>

36. Lyu C., Zhang Y., Liu X., Wu J., Zhang J. Clinical efficacy and safety of polymyxins based versus non-polymyxins based therapies in the infections caused by carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020; 20 (1): 296. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-020-05026-2>