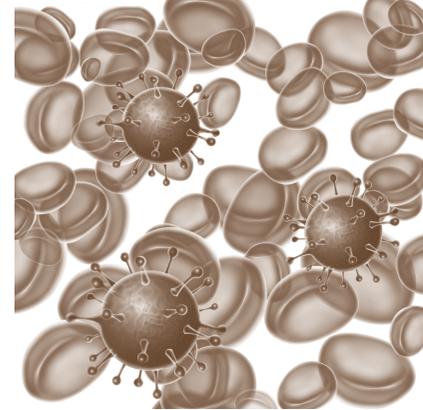


Исследование случаев бактериемии *Pseudomonas aeruginosa* у больных с тяжелым течением COVID-19



Малыгин А.С.¹,
Лысенко М.А.^{1, 2},
Царенко С.В.^{1, 3},
Филимонова Е.В.¹

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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 119991, г. Москва, Российская Федерация

Pseudomonas aeruginosa может быть причиной тяжелых нозокомиальных инфекций и сепсиса, особенно у коморбидных пациентов с ослабленным иммунитетом.

Цель исследования – оценка частоты, особенностей клинического течения и возможности антимикробной терапии инфекций кровотока, вызванных *P. aeruginosa* у больных COVID-19.

Материал и методы. Ретроспективное одноцентровое неконтролируемое исследование выполнено с 1 октября 2020 г. по 31 сентября 2021 г. на базе временного инфекционного госпиталя для больных COVID-19 в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». За анализируемый период в инфекционный госпиталь поступили 16 047 больных. В исследование включены 46 пациентов старше 18 лет с диагнозом «COVID-19», подтвержденным результатами ПЦР РНК SARS-CoV-2 назофарингеального мазка (U07.1) и/или данными компьютерной томографии (КТ) легких (U07.2). Статистическую обработку данных осуществляли с помощью программы BioStat, 2009 (AnalystSoft, США).

Результаты и обсуждение. *P. aeruginosa* была выделена из крови 0,29% пациентов с COVID-19. В структуре бактериемии *P. aeruginosa* составляли 6,1%. В 87% случаев патогены были выделены из крови больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Большинство штаммов отнесено к фенотипам XDR – 74% и MDR – 21,7%. Чувствительность госпитальных штаммов *P. aeruginosa*: к колистину – 97%, амикацину – 39,1%, меропенему – 32,6%. У всех пациентов имелись сопутствующие заболевания: сердечно-сосудистые (60%), онкологические (27,5%), сахарный диабет (20%), ожирение (22,5%) и др. В 19 (47,5%) из 40 случаев причиной инфекций кровотока была ИВЛ-ассоциированная пневмония. Показатель летальности среди больных COVID-19 с бактериемией *P. aeruginosa* – 80%.

Заключение. Широкое распространение штаммов *P. aeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью ограничивает число терапевтических опций.

При тяжелых инфекциях кровотока, вызванных XDR *P. aeruginosa*, целесообразны комбинированные схемы антибактериальной терапии с включением полимиксина В.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

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

Для цитирования: Малыгин А.С., Лысенко М.А., Царенко С.В., Филимонова Е.В. Исследование случаев бактериемии *Pseudomonas aeruginosa* у больных с тяжелым течением COVID-19 // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 4. С. 47–55. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-4-47-55>

Статья поступила в редакцию 26.04.2022. Принята в печать 24.10.2022.

Ключевые слова: антибиотикорезистентность; бактериемия; инфекции кровотока; отделение реанимации и интенсивной терапии; экстракорпоральная мембранная оксигенация; COVID-19; *Pseudomonas aeruginosa*

Study of cases of *Pseudomonas aeruginosa* bacteria in patients with severe COVID-19Malygin A.S.¹,Lysenko M.A.^{1,2},Tsarenko S.V.^{1,3},Filimonova E.V.¹¹City Clinical Hospital No. 52, 123182, Moscow, Russian Federation²N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation³Lomonosov Moscow State University, 119991, Moscow, Russian Federation

Pseudomonas aeruginosa can cause severe nosocomial infections and sepsis, especially in immunocompromised comorbid patients.

The purpose of the study was to assess the frequency, clinical course, and the possibility of antimicrobial therapy for bloodstream infections caused by *P. aeruginosa* in patients with COVID-19.

Material and methods. A retrospective single-center uncontrolled study was performed from October 1, 2020 to September 31, 2021 on the basis of a temporary infectious diseases hospital for patients with COVID-19 at the City Clinical Hospital No. 52, Moscow. During the analyzed period, 16 047 patients were admitted to the infectious diseases hospital. The study included 46 patients over 18 years of age with a diagnosis of COVID-19 confirmed by PCR RNA SARS-CoV-2 nasopharyngeal swab (U 07.1) and/or computed tomography (CT) of the lungs (U 07.2). Statistical data processing was carried out using the BioStat, 2009 program (AnalystSoft, USA).

Results and discussion. *P. aeruginosa* has been isolated from the blood of 0.29% of patients with COVID-19. In the structure of bacteremia, *P. aeruginosa* accounted for 6.1%. In 87% of cases, pathogens were isolated from the blood of patients in the ICU. Most strains are classified as XDR phenotypes – 74% and MDR – 21.7%. The sensitivity of hospital strains of *P. aeruginosa* was: to colistin – 97%, to amikacin – 39.1%, meropenem – 32.6%. All patients had concomitant diseases: cardiovascular (60%), oncological (27.5%), diabetes mellitus (20%), obesity (22.5%) and others. In 47.5% of cases (19/40), the cause of bloodstream infections was ventilator-associated pneumonia. The mortality rate among patients with COVID-19 with *P. aeruginosa* bacteremia is 80%.

Conclusion. The wide distribution of multidrug-resistant strains of *P. aeruginosa* limits the number of therapeutic options. In severe bloodstream infections caused by *P. aeruginosa* XDR, combined antibiotic therapy regimens with the inclusion of polymyxin B are advisable.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors state that this work, its theme, subject and content do not affect competing interests.

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

For citation: Malygin A.S., Lysenko M.A., Tsarenko S.V., Filimonova E.V. Study of cases of *Pseudomonas aeruginosa* bacteria in patients with severe COVID-19. *Infeksionnye bolezni: novosti, mneniya, obuchenie* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2022; 11 (4): 47–55. DOI: <https://doi.org/10.33029/2305-3496-2022-11-4-47-55>

Received 26.04.2022. **Accepted** 24.10.2022.

P*seudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка) – условно-патогенные грамотрицательные неферментирующие бактерии, которые обладают большим числом факторов патогенности и могут являться причиной тяжелых инфекций, особенно у людей с ослабленным иммунитетом [1]. Этот патоген широко распространен в окружающей среде. Особое значение имеет его способность колонизировать поверхности кожи, слизистых оболочек, одежды, предметов мебели, лечебно-диагностического оборудования. *P. aeruginosa* входит в группу ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa* и *Enterobacter* spp.), представители которой играют ведущую роль в развитии инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, и характеризуются высоким уровнем устойчивости к антибактериальным средствам.

Синегнойная палочка обладает практически всеми известными механизмами резистентности, включая нарушение проницаемости клеточной стенки, потерю пориновых каналов OprD, модификацию ДНК-гиразы, топоизомеразы IV, липополисахаридов, активацию системы эффлюкса, продукцию ферментов, инактивирующих антибиотики, – β-лактамаз различных типов (AmpC, сериновых β-лактамаз классов A, C, D и металло-β-лактамаз класса B), ферментов, модифицирующих и снижающих активность аминогликозидов, в том числе метилазы 16S рРНК, ацетил-, аденил- и фосфотрансфераз [2].

Кроме природной и приобретенной резистентности, у синегнойной палочки имеются механизмы адаптивной резистентности, включающие образование биопленок, которые служат диффузионным барьером, ограничивающим доступ антибиотиков к бактериальным клеткам [3].

Keywords: antibiotic resistance; bacteremia; bloodstream infections; ICU; ECMO; COVID-19; *Pseudomonas aeruginosa*

В биопленке могут образовываться устойчивые к множеству лекарственных средств клетки-персистеры, ответственные за хроническое течение и рецидивы инфекции [4]. Формирование биопленки требует межклеточной коммуникации внутри бактериальных сообществ [5]. Этот механизм известен как чувство кворума (Quorum Sensing – QS). *P. aeruginosa* переходит в режим QS в ответ на изменения плотности слоя микробных клеток и внешние сигналы или стрессы [6]. Для *P. aeruginosa* описаны 4 системы чувства кворума (LasI/R, RhlI/R, PqsABCDH/R и IQS) [7], которые обеспечивают выживание патогена в неблагоприятных условиях и уклонение от механизмов защиты макроорганизма [8]. Помимо формирования биопленок, QS связан с регуляцией различных физиологических процессов, включая выработку факторов вирулентности и метаболическую адаптацию [9]. Широкое распространение мультирезистентных штаммов синегнойной палочки требует поиска новых антибактериальных средств.

В лечении синегнойной инфекции традиционно используют цефалоспорины (цефтазидим, цефепим) и пенициллины (тикарциллин, пиперациллин) с антисинегнойной активностью в комбинации с ингибиторами β -лактамаз, карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем), аминогликозиды (гентамицин, тобрамицин, амикацин, нетилмицин), фторхинолоны (ципрофлоксацин), монобактамы (азтреонам), фосфомицин, полимиксины (колистин, полимиксин В). Постоянно увеличивающаяся резистентность госпитальных штаммов данного патогена к противомикробным средствам серьезно ограничивает терапевтические опции [10]. Особый интерес представляет оценка роли *P. aeruginosa* в структуре вторичных бактериальных осложнений у госпитализированных больных COVID-19.

Цель исследования – оценка частоты, особенностей клинического течения и возможности антимикробной терапии инфекций кровотока, вызванных *P. aeruginosa* у больных COVID-19.

Материал и методы

Ретроспективное одноцентровое неконтролируемое исследование выполнено в период с 1 октября 2020 г. по 31 сентября 2021 г. на базе временного инфекционного госпиталя для больных COVID-19 в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». Определяли частоту бактериемии, вызванной *P. aeruginosa* у госпитализированных пациентов с COVID-19. В исследование включены пациенты старше 18 лет с диагнозом «COVID-19», подтвержденным результатами полимеразной цепной реакции исследования рибонуклеиновой кислоты (ПЦР РНК) SARS-CoV-2 назофарингеального мазка (код по МКБ-10: U07.1) и/или данными компьютерной томографии (КТ) легких (U07.2).

В исследование отобраны 46 пациентов. У всех включенных в исследование пациентов при бактериологическом исследовании проб крови выделяли *P. aeruginosa*. Незаконченные случаи лечения в исследование не включали. Для оценки тяжести состояния пациентов использовали данные КТ легких и шкалу NEWS (англ. National Early Warning Score). Для контроля течения инфекционного процесса определяли

уровень С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина. Для выяснения причин госпитальной летальности больных COVID-19 с синегнойной инфекцией кровотока анализировали результаты патологоанатомического исследования каждого умершего пациента. Наличие факторов риска госпитальной летальности оценивали по результатам ретроспективного анализа историй болезни.

Идентификацию возбудителя проводили с использованием времяпролетной MALDI-TOF масс-спектрометрии и программно-аппаратного комплекса MALDI Biotyper (Bruker Daltonics, Германия). Для всех штаммов *P. aeruginosa* проводили оценку чувствительности к антибактериальным препаратам на автоматическом бактериологическом анализаторе Phoenix-100 (Becton Dickinson, США) в соответствии с ГОСТ Р ИСО 20776-1-2010 и протоколом клинических лабораторных стандартов. На основании данных о чувствительности выделенных штаммов *P. aeruginosa* к антибактериальным средствам определяли их фенотип (S – чувствительные, MDR – умеренно резистентные, XDR – экстремально резистентные, PDR – пан-резистентные). Антимикробную терапию проводили в соответствии с Рекомендациями по этиотропной антибактериальной терапии полирезистентных инфекций [11] и со стандартной операционной процедурой (СОП) ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» «Эмпирическая антибактериальная терапия в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ)». Режимы введения отдельных антимикробных препаратов (дозы, кратность применения, путь введения) выбирали на основании информации, указанной в официальных инструкциях по медицинскому применению.

Статистическую обработку данных осуществляли 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_{mn}). Качественные данные представляли в виде абсолютных значений с указанием долей (%).

Для статистического анализа относительных показателей применяли метод χ^2 . При малом числе наблюдений использовали критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Кумулятивную выживаемость оценивали методом Каплана–Мейера с Logrank-тестом. Для оценки влияния различных факторов на госпитальную летальность проводили расчет отношения шансов (ОШ) с указанием 95% доверительного интервала (ДИ). Статистически значимыми считали различия при уровне вероятности 95% и более ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Из проб крови 46 больных COVID-19 (26 мужчин и 20 женщин) была выделена *P. aeruginosa*, что составило 0,29% (46/16 047) общего числа пациентов, проходивших лечение в инфекционном госпитале в период исследова-

Таблица 1. Число чувствительных (S) и резистентных (I+R) штаммов *P. aeruginosa*, выделенных из крови госпитализированных больных COVID-19

Антимикробное средство	Чувствительные штаммы		Резистентные штаммы	
	n	%	n	%
Колистин	33/34	97,06	1/34	2,94
Амикацин	18/46	39,13	28/46	60,87
Меропенем	15/46	32,61	31/46	67,39
Пиперациллин/тазобактам	1/44	2,27	43/44	97,73
Ципрофлоксацин	2/46	4,35	44/46	95,65
Цефтазидим	1/44	2,27	43/44	97,73
Цефепим	1/45	2,22	44/45	97,78

ния. В структуре бактериемий доля *P. aeruginosa* составила 6,1% (46/758). Анализ чувствительности изолятов *P. aeruginosa* к основным антибактериальным препаратам показал, что большинство штаммов патогена, выделенных из крови больных COVID-19, относились к фенотипам XDR (англ. extremely drug resistant – экстремально резистентные) – 74% (34/46) и MDR (англ. multidrug resistant – мультирезистентные) – 21,7% (10/46). Чувствительными к антибактериальным средствам были только 2 штамма *P. aeruginosa* (4,3%). У большинства (97,06%) исследованных изолятов патогена *in vitro* отмечена чувствительность к колистину (МПК <0,5 мг/л). Число штаммов *P. aeruginosa*, чувствительных к аминогликозидам (амикацин, гентамицин) и карбапенемам (меропенем) было статистически значимо меньше ($p_{\chi^2}=0,00001$) по сравнению с количеством штаммов, чувствительных к колистину. Статистически значимых различий резистентности госпитальных штаммов патогена к аминогликозидам и карбапенемам обнаружено не было ($p_{\chi^2}=0,514$). К пенициллинам, цефалоспорином и фторхинолонам были чувствительны единичные штаммы патогена (табл. 1).

В 40 (87%) из 46 случаев штаммы *P. aeruginosa* были выделены из крови пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Медианный возраст больных COVID-19 с бактериемией *P. aeruginosa* составил 61 (IQR 47–71) год. Распределение умерших ($n=32$) и выживших ($n=14$) пациентов по гендерно-возрастным характеристикам представлено в табл. 2.

Медианный возраст выживших женщин с бактериемией *P. aeruginosa* был статистически значимо выше, чем мужчин ($p_{\text{mw}}=0,009$). Других различий по гендерно-возрастным признакам в группах наблюдения обнаружено не было.

Медиана койко-дня выживших пациентов с COVID-19, осложненном синегнойной инфекцией кровотока, составила 37 (IQR 25–48), умерших пациентов – 41 (IQR 28–48) койко-день. Статистически значимых различий в продолжительности госпитализации умерших и выживших пациентов обнаружено не было ($p_{\text{mw}}=0,677$). На рис. 1 представлены данные о кумулятивной выживаемости пациентов мужского и женского пола при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), осложненной синегнойной инфекцией кровотока.

Статистически значимых различий в кумулятивной выживаемости мужчин и женщин ($p=0,237$, Logrank-тест) не выявлено.

У 40 (87%) из 46 пациентов отмечены клинические признаки инфекции кровотока, в 6 (13%) случаях была диагностирована контаминация *P. aeruginosa*. Большинство пациентов с инфекцией кровотока, вызванной *P. aeruginosa*, имели сопутствующие заболевания. Наиболее частыми сопутствующими патологиями были болезни сердца и сосудов (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность и др.) с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений – 24 (60%) пациента, ожирение – 12 (30%). Онкологические заболевания и химиотерапию в течение 6 мес до или в период госпитализации имели 11 (27,5%) пациентов (В-клеточная лимфома – у 3 пациентов, острый миелобластный лейкоз – у 2, острый лимфобластный лейкоз, множественная миелома, меланома, рак молочной железы, рак почки, рак предстательной железы). Сахарный диабет в анамнезе у 8 (20%) пациентов, хроническая почечная недостаточность – у 4, цереброваскулярная болезнь – у 3, аутоиммунный тиреоидит – у 3, первичный системный амилоидоз – у 1, бронхиальная астма гормонозависимая – у 1, апластическая анемия, алкогольный гепатит – 1, цирроз печени – у 2, аллотрансплантация трупной почки с постоянной иммуносупрессивной терапией – у 1.

У всех больных отмечены компьютерно-томографические (КТ) признаки поражения легких: КТ-4 – у 21 (53,5%) пациента, КТ-3 – у 16 (40%), КТ-2 – у 3 (7,5%). У пациентов с контаминацией *P. aeruginosa* в 2 (25%) случаях отмечалось КТ-3 и в 4 (75%) – КТ-2. Частота тяжелых (КТ-3) и крайне тяжелых (КТ-4) форм поражения легких у умерших пациентов была статистически значимо выше, чем у выживших ($p_{\chi^2}=0,0005$), а при синегнойной инфекции кровотока выше, чем при контаминации *P. aeruginosa* ($p_{\chi^2}=0,00016$). На рис. 2 представлена тяжесть поражения легких у умерших и выживших пациентов с контаминацией и инфекцией кровотока *P. aeruginosa*.

Таблица 2. Распределение больных COVID-19 с бактериемией *P. aeruginosa* по гендерно-возрастным характеристикам

Показатель	Выжившие (n=14)	Умершие (n=32)	p
Мужчины, абс. (%)	9 (64,3)	17 (53,1)	$p_{\chi^2}=0,482$
Женщины, абс. (%)	5 (35,7)	15 (46,9)	$p_{\chi^2}=0,482$
Возраст, Me (IQR), годы	53,0 (42,0–78,5)	61,0 (53,5–67,5)	$p_{\text{mw}}=0,875$
Возраст мужчин, годы	43,0 (39,5–55,5)	58,0 (46,75–62,25)	$p_{\text{mw}}=0,375$
Возраст женщин, годы	78,5 (76,0–81,25)	65,5 (59,5–71,75)	$p_{\text{mw}}=0,125$

Примечание. p_{mw} – уровень значимости различий U-критерий Манна–Уитни; p_{χ^2} – уровень значимости различий, метод χ^2 .

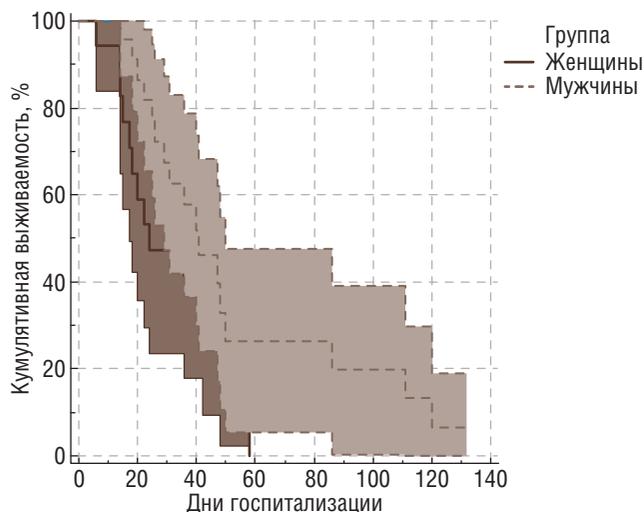


Рис. 1. Кривая выживаемости Каплана-Мейера для мужчин и женщин с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), осложненной синегнойной инфекцией кровотока

У всех пациентов на момент диагностирования бактериемии выявлены признаки системного воспаления. Медианное значение уровня С-реактивного белка (СРБ) в группе умерших пациентов составило 121 (IQR 13–212) мг/л против 42 (IQR 13–119) мг/л в группе выживших ($p_{\text{mww}}=0,19$) при референсном значении данного показателя менее 5 мг/л. Медианное значение уровня прокальцитонина в группе умерших пациентов составило 2,8 (IQR 0,6–13) нг/мл против 0,2 (IQR 0,06–9,9) нг/мл в группе выживших ($p_{\text{mww}}=0,16$) при референсном значении – менее 0,049 нг/мл.

Тяжесть состояния по шкале NEWS у умерших пациентов составляла 12,0 (IQR 10,0–12,75) баллов и была статистически значимо ($p_{\text{mww}}=0,0001$) выше, чем у выживших, – 3 (IQR 2–5) балла.

Все больные COVID-19 с синегнойной инфекцией кровотока получали кислородную поддержку: экстракорпоральную мембранную оксигенацию (ЭКМО) + искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) – 7 (17,5%), ИВЛ – 22 (55,0%), неинвазивную ИВЛ (НИВЛ) – 2 (5%), высокопоточную окси-

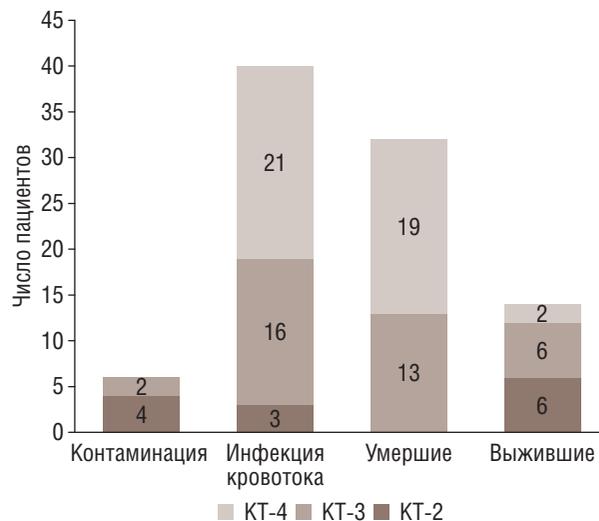


Рис. 2. Тяжесть поражения легочной ткани по данным компьютерной томографии у умерших и выживших больных с контаминацией и инфекцией кровотока *P. aeruginosa*

генотерапию (ВПО) – 5 (12,5%), низкопоточную оксигенотерапию (НПО) – 4 (10%). Из 6 пациентов с контаминацией *P. aeruginosa* 5 получали НПО.

В 19 (41,3%) из 46 случаев бактериемии *P. aeruginosa* была диагностирована в период пребывания пациентов на ИВЛ; основной причиной синегнойной инфекции кровотока, по всей видимости, была пневмония. На КТ органов грудной клетки выявлены признаки вирусно-бактериальной пневмонии различной степени выраженности. 0 присоединении вторичной бактериальной инфекции свидетельствовало появление плотных инфильтративных очагов. На рис. 3 представлена КТ органов грудной клетки в аксиальной плоскости при вирусно-бактериальной (*P. aeruginosa*) пневмонии. Показано, что в обоих легких на фоне диффузного снижения воздушности легочной паренхимы по типу «матового стекла» отмечены очаги инфильтрации сливного характера с утолщением внутридолькового интерстиция.

На рис. 4 представлены КТ-признаки синдрома респираторного расстройства (дистресса) у взрослого (J80): диф-

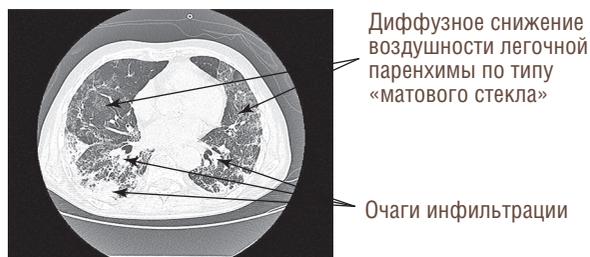


Рис. 3. Результат компьютерной томографии органов грудной клетки в аксиальной плоскости пациента Н., 62 года, с вирусно-бактериальной (*P. aeruginosa*) пневмонией при COVID-19



Рис. 4. Результат компьютерной томографии органов грудной клетки в аксиальной плоскости пациента Р., 23 года, с вирусно-бактериальной (*P. aeruginosa*) пневмонией при COVID-19

Таблица 3. Факторы риска, ассоциированные с госпитальной летальностью больных COVID-19 с синегнойной инфекцией кровотока

Фактор риска	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
ИВЛ, ИВЛ + ЭКМО	32,4	5,490–191,218	0,0001
Тяжесть поражения легких	8,769	1,676–45,885	0,010
ИВЛ-ассоциированная пневмония	6,8	1,306–35,413	0,023
Ожирение	6,809	0,785–59,097	0,082
Сердечно-сосудистые заболевания	3,333	0,824–13,483	0,091
Онкологические заболевания	5,909	0,677–51,598	0,108
Сахарный диабет	1,385	0,243–7,893	0,714
Возраст старше 60 лет	0,556	0,152–2,027	0,373
Мужской пол	0,630	0,172–2,299	0,484
Женский пол	1,588	0,435–5,799	0,484

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

фузное снижение воздушности легочной паренхимы, двусторонний плевральный выпот, пневмомедиастинум, зоны консолидации с обеих сторон, очаги инфильтрации.

Показатель летальности от всех причин среди пациентов с COVID-19, осложненным синегнойной инфекцией кровотока, составил 80%. У 25 (78,1%) пациентов коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 с преимущественным поражением легких была единственной причиной смерти. У 4 (12,5%) пациентов коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 была второй основной причиной смерти, первой причиной были злокачественные заболевания крови и лимфоидной ткани [острый миелобластный лейкоз (C92.0) – 2; острый лимфобластный лейкоз (C91.0) – 1; диффузная В-крупноклеточная лимфома (C83.3) – 1]. В 3 (9,4%) случаях коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 была первой основной причиной смерти, при этом второй основной причиной смерти были диффузная В-крупноклеточная лимфома (C83.3) – 1, В-клеточная лимфома мантийной зоны (C83.1) – 1, атипичный гемолитико-уремический синдром (D59.3) – 1. Среди пациентов со злокачественными новообразованиями показатель летальности при COVID-19, осложненной синегнойной инфекцией кровотока, из-за рецидива основного заболевания была статистически значимо выше ($p_{\chi^2}=0,0022$), чем у пациентов без злокачественных новообразований.

Среди непосредственных причин, приведших к фатальному исходу у больных COVID-19 с синегнойной инфекцией кровотока, были синдром респираторного расстройства (дистресса) у взрослого (J80) – 24 (75%), пневмония без уточнения возбудителя (J18) – 19 (59,4%), легочный отек (J81) – 14 (43,8%), острая почечная недостаточность с тубулярным некрозом (N17.0) – 7 (21,9%), отек мозга (G93.6) – 4 (12,5%), легочная эмболия без упоминания об остром легочном сердце (I26.9) – 3 (9,4%), другой уточненный сепсис (A41.8) – 2 (6,3%), септический шок (R57.2) – 1 (3,1%) пациент.

Анализ влияния различных факторов (пол, возраст, сопутствующие заболевания, тяжесть поражения легочной ткани при COVID-19, использование инвазивных методов вентиляции легких – ИВЛ, ИВЛ + ЭКМО) на госпитальную летальность больных COVID-19 с синегнойной инфекцией кровотока показал, что наличие сопутствующей патологии усугубляет течение основного заболевания. Статистиче-

ски значимыми факторами являются тяжесть поражения легочной ткани, применение инвазивных методов кислородной поддержки и ИВЛ-ассоциированная пневмония (табл. 3).

Выбор схемы антимикробной терапии (АМТ) у пациентов с инфекцией кровотока был основан на данных локального микробиологического мониторинга и алгоритмах национального руководства СКАТ [11]. Эмпирическую АМТ начинали при появлении убедительных клинико-лабораторных признаков вторичной бактериальной инфекции. При ее планировании учитывали, что задержка с назначением адекватной антибактериальной терапии существенно ухудшает клинические исходы инфекционного процесса. В качестве стартовой АМТ использовали ингибитор-защищенный β -лактамы антибиотик (пиперациллин/тазобактам, или цефоперазон/сульбактам, или цефепим/сульбактам) \pm аминогликозид (амикацин или гентамицин). Фторхинолоны и карбапенемы для стартовой терапии не применяли, так как по данным локального микробиологического мониторинга большинство госпитальных штаммов в ОРИТ были нечувствительны к антибиотикам этих групп. При получении предварительных результатов микробиологического исследования, свидетельствовавших о наличии в биологических образцах *P. aeruginosa*, назначали антибактериальные препараты с антисинегнойной активностью в максимальных терапевтических дозах в режиме продленных инфузий. Эффективность АМТ оценивали в течение 48 ч. В случае неэффективности проводимой антибактериальной терапии осуществляли ее корректировку. В последующем учитывали результаты антибиотикограммы.

При инфекции кровотока, вызванной XDR *P. aeruginosa*, использовали схемы комбинированной АМТ с включением нескольких антимикробных препаратов: полимиксин В + ингибитор-защищенные цефалоспорины (цефепим/сульбактам либо цефтазидим/авибактам), или пенициллины (пиперациллин/тазобактам), или карбапенемы (меропенем либо дорипенем) \pm монобактам (азтреонам) \pm фосфомицин \pm аминогликозид (амикацин) \pm колистин ингаляционно. Дозы и режимы введения антибактериальных препаратов у пациентов с нормальным клиренсом креатинина представлены в табл. 4.

Таблица 4. Режимы введения антимикробных средств при инфекции кровотока, вызванной *P. aeruginosa*

Антимикробное средство	Разовая доза	Интервалы между введениями, ч	Режим введения
Полимиксин В	1,25 мг/кг	12	Внутривенные инфузии в течение 1,5–2 ч
Колистин	2 млн МЕ	8	Ингаляционно через небулайзер
	3–4 млн МЕ	8–12	Внутривенные инфузии в течение 30–60 мин
Меропенем	1,0–2,0 г	8	Внутривенные инфузии в течение 3 ч
Дорипенем	1,0 г	8	Внутривенные инфузии в течение 4 ч
Цефепим/сульбактам	1,0/1,0 г	6–8	Внутривенные инфузии в течение 3–4 ч
Цефтазидим/авибактам	2,0/0,5 г	8	Внутривенные инфузии в течение 2 ч
Пиперацillin/тазобактам	4,0/0,5 г	6–8	Внутривенные инфузии в течение 4 ч
Азтреонам	2,0 г	6–8	Внутривенные инфузии в течение 30–60 мин
Амикацин	15–20 мг/кг	24	Внутривенные инфузии
Фосфомицин	2,0–4,0 г	6–8	Внутривенные инфузии в течение 1–2 ч

Схему антибактериальной терапии и режим дозирования утверждали решением врачебной комиссии с учетом критериев EUCAST и рекомендаций клинического фармаколога.

Нозокомиальная синегнойная инфекция кровотока является опасным инфекционным осложнением, так как характеризуется высокой летальностью пациентов [12]. Проведенные исследования подтвердили сведения о том, что инфицированию *P. aeruginosa* наиболее подвержены пациенты отделений реанимации и интенсивной терапии, проходящие лечение с использованием инвазивных методов вентиляции легких, люди с тяжелой сопутствующей патологией, в том числе с онкогематологическими заболеваниями и получавшие иммуносупрессивную терапию. Было отмечено, что ИВЛ-ассоциированная вирусно-бактериальная пневмония с синегнойной инфекцией кровотока является статистически значимым фактором риска летального исхода у больных новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) (ОШ 6,8; 95% ДИ 1,306–35,413; $p=0,023$).

При планировании антибактериальной терапии учитывали, что госпитальные штаммы патогена характеризовались высокой антибиотикорезистентностью и имели фенотипы XDR (74%) и MDR (21,7%). Резистентность клинических изолятов *P. aeruginosa* к антимикробным средствам имеет разные причины развития, с частым взаимодействием внутренних, адаптивных и приобретенных механизмов [13]. Широкое распространение штаммов *P. aeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью, высокая адаптивная способность патогена и наличие большого числа факторов вирулентности [14] создают серьезные проблемы для здравоохранения во всем мире.

В 2017 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) отнесла карбапенем-резистентные *P. aeruginosa* в группу микроорганизмов, для которых необходима срочная разработка новых антибактериальных средств [15]. Ввиду наличия множественной лекарственной устойчивости у *P. aeruginosa* существует высокий риск неадекватной стартовой АМТ [16, 17]. Опоздание с назначением эффективной антибактериальной терапии ассоциируется с худшими клиническими исходами [18, 19]. Приведенные данные свидетельствуют о важности проведения микробиологического мониторинга во временных инфекционных госпиталях для больных COVID-19.

Широкое распространение МЛУ штаммов *P. aeruginosa* позволяет рассматривать полимиксины (колистин, полимиксин В) в качестве одной из основных терапевтических опций

в лечении синегнойной инфекции кровотока. Колистин применяют в виде неактивного пролекарства — метансульфоната колистина, что приводит к длительному периоду низких концентраций активного препарата в плазме крови и теоретически увеличивает риск развития резистентности [20]. При инфекциях кровотока используют полимиксин В (активная форма антибиотика) для внутривенного введения. Возможно одновременное использование полимиксина В внутривенно и колистина ингаляционно (при бактериальной пневмонии), так как из-за гидрофильности полимиксины плохо проникают через гистогематические барьеры.

Полимиксины обладают выраженной токсичностью (нефро-, нейротоксичностью) и характеризуются узкой широтой терапевтического действия, поэтому при дозировании антибиотиков этого ряда необходимо соблюдать баланс между необходимостью достижения эффективной концентрации и безопасностью. Рекомендованное целевое значение концентрации полимиксина в плазме крови у пациентов с тяжелыми инфекциями составляет 2 мг/л даже для штаммов с МПК ниже 2 мг/л. Международные согласительные рекомендации по оптимальному использованию полимиксинов рекомендуют начинать их применение с нагрузочной дозы [21]. Комбинированная АМТ направлена на расширение спектра действия, достижение аддитивных или синергических антибактериальных эффектов и подавление возникающей резистентности.

Для лечения инфекций, вызванных грамотрицательной карбапенем-резистентной микрофлорой, осуществляется поиск новых антибактериальных средств и ингибиторов β-лактамаз. Ряд антибактериальных препаратов (цефтазидим-авибактам, цефтолозан-тазобактам, цефидерокол, имипенем-циластатин/релебактам, меропенем-ваборбактам) может быть использован при синегнойной инфекции [22, 23]. Из новых препаратов защищенных цефалоспоринов в России доступны цефтазидим-авибактам и цефтолозан-тазобактам.

Заключение

Широкое распространение госпитальных штаммов *P. aeruginosa* с множественной лекарственной устойчивостью ограничивает число терапевтических опций. При тяжелой инфекции кровотока, вызванной XDR *P. aeruginosa*, целесообразны комбинированные схемы антибактериальной терапии с включением полимиксина В.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

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

Лысенко Марьяна Анатольевна (Mariana A. Lysenko) – доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ «ГКБ №52 ДЗМ», профессор кафедры общей терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: gkb52@zdrav.mos.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2636-2558>

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 «МГУ им. 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

1. Azam M.W., Khan A.U. Updates on the pathogenicity status of *Pseudomonas aeruginosa* // Drug Discov. Today. 2019. Vol. 24, N 1. P. 350–359. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.07.003>
2. Pang Z., Raudonis R., Glick B.R., Lin T.J., Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies // Biotechnol. Adv. 2019. Vol. 37, N 1. P. 177–192. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013>
3. Rasamiravaka T., Labtani Q., Duez P., El Jaziri M. The formation of biofilms by *Pseudomonas aeruginosa*: a review of the natural and synthetic compounds interfering with control mechanisms // Biomed. Res. Int. 2015. Vol. 2015. Article ID 759348. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/759348>
4. Mulcahy L.R., Burns J.L., Lory S., Lewis K. Emergence of *Pseudomonas aeruginosa* strains producing high levels of persister cells in patients with cystic fibrosis // J. Bacteriol. 2010. Vol. 192, N 23. P. 6191–6109. DOI: <https://doi.org/10.1128/JB.01651-09>
5. Yan S., Wu G. Can biofilm be reversed through quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*? // Front. Microbiol. 2019. Vol. 10. P. 1582. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01582>
6. Mukherjee S., Bassler B.L. Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments // Nat. Rev. Genet. 2019. Vol. 17. P. 371–382. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0186-5>
7. Thi M.T.T., Wibowo D., Rehm B.H.A. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms // Int. J. Mol. Sci. 2020. Vol. 21, N 22. P. 8671. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21228671>
8. Абатуров А.Е., Крючко Т.А. Медикаментозное подавление активности кворум сенсинга бактерий *Pseudomonas aeruginosa* // Здоровье ребенка. 2019. Т. 14, № 4. С. 284–294.
9. Moradali M.F., Ghods S., Rehm B.H. *Pseudomonas aeruginosa* lifestyle: a paradigm for adaptation, survival, and persistence // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2017. Vol. 7. P. 39. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00039>
10. Bassetti M., Vena A., Croxatto A., Righi E., Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections // Drugs Context. 2018. Vol. 7. Article ID 212527. DOI: <https://doi.org/10.7573/dic.212527>
11. 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.
12. van Delden C. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: how should we treat them? // Int. J. Antimicrob. Agents. 2007. Vol. 30, N 1. P. S71–S75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.06.015>
13. Langendonk R.F., Neill D.R., Fothergill J.L. The building blocks of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: implications for current resistance-breaking therapies // Front. Cell. Infect. Microbiol. 2021. Vol. 11. Article ID 665759. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.665759>
14. Jurado-Martin I., Sainz-Mejias M., McClean S. *Pseudomonas aeruginosa*: an audacious pathogen with an adaptable arsenal of virulence factors // Int. J. Mol. Sci. 2021. Vol. 22, N 6. P. 3128. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22063128>
15. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A. et al.; WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections // Clin. Microbiol. Rev. 2019. Vol. 32, N 4. Article ID e00031-19. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00031-19>
16. Horcajada J.P., Montero M., Oliver A. et al. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections // Clin. Microbiol. Rev. 2019. Vol. 32, N 4. Article ID e00031-19. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00031-19>
17. Guillaumet C.V., Vazquez R., Noe J., Micek S.T., Kollef M.H. A cohort study of bacteremic pneumonia: the importance of antibiotic resistance and appropriate initial therapy? // Medicine (Baltimore). 2016. Vol. 95, N 35. P. e4708. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004708>
18. Lodise T.P. Jr, Patel N., Kwa A. et al. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection // Antimicrob. Agents Chemother. 2007. Vol. 51, N 10. P. 3510–3515. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.00338-07>
19. Park S.-Y., Park H.J., Moon S.M. et al. Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia // BMC Infect. Dis. 2012. Vol. 12. P. 308. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-308>
20. Tran T.B., Velkov T., Nation R.L. et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet? // Int. J. Antimicrob. Agents. 2016. Vol. 48, N 6. P. 592–597. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.09.010>
21. Елисева Е.В., Азизов И.С., Зубарева Н.А. Обзор международных согласительных рекомендаций по оптимальному использованию полимиксинов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2019. Т. 21, № 4. С. 282–309.
22. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections // Clin. Infect. Dis. 2019. Vol. 69, N 7. P. S565–S575. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz830>
23. Nguyen L., Garcia J., Gruenberg K., MacDougall C. Multidrug-resistant *pseudomonas* infections: hard to treat, but hope on the horizon? // Curr. Infect. Dis. Rep. 2018. Vol. 20, N 8. P. 23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11908-018-0629-6>

REFERENCES

1. Azam M.W., Khan A.U. Updates on the pathogenicity status of *Pseudomonas aeruginosa*. Drug Discov Today. 2019; 24 (1): 350–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.07.003>
2. Pang Z., Raudonis R., Glick B.R., Lin T.J., Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. Biotechnol Adv. 2019; 37 (1): 177–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013>

* Автор для корреспонденции.

3. Rasamiravaka T., Labtani Q., Duez P., El Jaziri M. The formation of biofilms by *Pseudomonas aeruginosa*: a review of the natural and synthetic compounds interfering with control mechanisms. *Biomed Res Int.* 2015; 2015: 759348. DOI: <https://doi.org/10.1155/2015/759348>
4. Mulcahy L.R., Burns J.L., Lory S., Lewis K. Emergence of *Pseudomonas aeruginosa* strains producing high levels of persister cells in patients with cystic fibrosis. *J Bacteriol.* 2010; 192 (23): 6191–9. DOI: <https://doi.org/10.1128/JB.01651-09>
5. Yan S., Wu G. Can biofilm be reversed through quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa*? *Front Microbiol.* 2019; 10: 1582. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01582>
6. Mukherjee S., Bassler B.L. Bacterial quorum sensing in complex and dynamically changing environments. *Nat Rev Genet.* 2019; 17: 371–82. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0186-5>
7. Thi M.T.T., Wibowo D., Rehm B.H.A. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (22): 8671. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21228671>
8. Abaturov A.E., Kryuchko T.A. Drug suppression of quorum sensing activity of bacteria *Pseudomonas aeruginosa*. *Zdorov'e rebyonka [Child Health]*. 2019; 14 (4): 284–94. (in Russian)
9. Moradali M.F., Ghods S., Rehm B.H. *Pseudomonas aeruginosa* lifestyle: a paradigm for adaptation, survival, and persistence. *Front Cell Infect Microbiol.* 2017; 7: 39. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00039>
10. Bassetti M., Vena A., Croxatto A., Righi E., Guery B. How to manage *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs Context.* 2018; 7: 212527. DOI: <https://doi.org/10.7573/dic.212527>
11. Strategy for the control of antimicrobial therapy in the provision of inpatient medical care: Russian clinical guidelines. In: S.V. Yakovleva, N.I. Briko, S.V. Sidorenko, D.N. Protsenko. Moscow: Pero, 2018: 156 p. (in Russian)
12. van Delden C. *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: how should we treat them? *Int J Antimicrob Agents.* 2007; 30 (1): S71–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2007.06.015>
13. Langendonk R.F., Neill D.R., Fothergill J.L. The building blocks of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: implications for current resistance-breaking therapies. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021; 11: 665759. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.665759>
14. Jurado-Martín I., Sainz-Mejías M., McClean S. *Pseudomonas aeruginosa*: an audacious pathogen with an adaptable arsenal of virulence factors. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (6): 3128. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22063128>
15. Tacconelli E., Carrara E., Savoldi A., et al.; WHO Pathogens Priority List Working Group. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18 (3): 318–27. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30753-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3)
16. Horcajada J.P., Montero M., Oliver A., et al. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clin Microbiol Rev.* 2019; 32 (4): e00031-19. DOI: <https://doi.org/10.1128/CMR.00031-19>
17. Guillamet C.V., Vazquez R., Noe J., Micek S.T., Kollef M.H. A cohort study of bacteremic pneumonia: the importance of antibiotic resistance and appropriate initial therapy? *Medicine (Baltimore).* 2016; 95 (35): e4708. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004708>
18. Lodise T.P. Jr, Patel N., Kwa A., et al. Predictors of 30-day mortality among patients with *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infections: impact of delayed appropriate antibiotic selection. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007; 51 (10): 3510–5. DOI: <https://doi.org/10.1128/AAC.00338-07>
19. Park S.-Y., Park H.J., Moon S.M., et al. Impact of adequate empirical combination therapy on mortality from bacteremic *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *BMC Infect Dis.* 2012; 12: 308. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2334-12-308>
20. Tran T.B., Velkov T., Nation R.L., et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of colistin and polymyxin B: are we there yet? *Int J Antimicrob Agents.* 2016; 48 (6): 592–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2016.09.010>
21. Eliseeva E.V., Azizov I.S., Zubareva N.A. Review of international consensus guidelines for the optimal use of polymyxins. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya [Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy]*. 2019; 21 (4): 282–309. (in Russian)
22. Doi Y. Treatment options for carbapenem-resistant Gram-negative bacterial infections. *Clin Infect Dis.* 2019; 69 (7): S565–75. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz830>
23. Nguyen L., Garcia J., Gruenberg K., MacDougall C. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections: hard to treat, but hope on the horizon? *Curr Infect Dis Rep.* 2018; 20 (8): 23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11908-018-0629-6>