

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.3\(42\).2019.15](https://doi.org/10.34287/ММТ.3(42).2019.15)**В. А. Моченький, О. А. Савченко, С. Л. Подсевахина, О. В. Ткаченко***Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины»  
Запорожье, Украина***V. A. Mochoniyi, O. A. Savchenko, S. L. Podsevakhina, O. V. Tkachenko***State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»  
Zaporizhzhia, Ukraine*

## ПРОБЛЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ ПНЕВМОНИИ, ВЫЗВАННОЙ PSEUDOMONAS AERUGINOSA

### Problems of the treatment of pneumonia caused by pseudomonas aeruginosa

#### Резюме

Синегнойная инфекция является одной из наиболее проблемных возбудителей пневмонии, так как обладает природной резистентностью ко многим антибиотикам, способна быстро формировать приобретенную резистентность, часто вызывает тяжёлое течение пневмонии с неблагоприятным прогнозом. Анализ литературных данных показал, что на сегодняшний день *P. Aeruginosa* демонстрирует резистентность ко всем антисинегнойным антибиотикам, за исключением полимиксина. Уровни резистентности *P. Aeruginosa* значительно варьируют в зависимости от региона обследования и профиля стационара, что требует проведения мониторинга чувствительности микроорганизмов в каждом отделении больницы. Данные по степени резистентности к антибиотикам *P. Aeruginosa* в Украине ограничены, но имеющиеся единичные локальные исследования по этому вопросу также показывают высокий уровень резистентности этого микроорганизма к основным антисинегнойным антибиотикам. У больных с пневмонией и факторами риска участия синегнойной инфекции большинством авторов рекомендуется комбинированная антибактериальная терапия, обладающая синергичным влиянием на *P. Aeruginosa*, что позволяет, в большинстве случаев, преодолеть резистентность данного микроорганизма. По данным литературы такой синергизм доказан для комбинации: бета-лактамы (цефтазидим, цефепим, антисинегнойные карбапенемы) + аминогликозиды (амикацин) или фторхинолоны (ципрофлоксацин или левофлоксацин). Применение этих препаратов в максимально допустимой дозе позволяет

#### Abstract

*Pseudomonas* infection is one of the most problematic pathogens of pneumonia, because it has natural resistance to many antibiotics, is able to quickly form acquired resistance, often causes severe pneumonia with a poor prognosis. Analysis of the literature data showed that today *P. Aeruginosa* demonstrates resistance to all anti-pest control antibiotics, with the exception of polymyxin. The levels of resistance of *P. Aeruginosa* are very considerably depending on the region of the survey and the profile of the hospital, which requires monitoring the sensitivity of microorganisms in each department of the hospital. The data on the degree of resistance to *P. Aeruginosa* antibiotics in Ukraine are limited, but available local studies on this issue also show a high level of resistance of this microorganism to the main anti-pest antibiotics. In patients with pneumonia and risk factors for the involvement of *Pseudomonas* infection, most authors recommend combination antibiotic therapy, which has a synergistic effect on *P. Aeruginosa*, which allows, in most cases, to overcome the resistance of this microorganism. According to the literature, such synergism has been proven for the combination: beta-lactams (ceftazidime, cefepime, antipseudomonas carbapenems) + aminoglycosides (amikacin) or fluoroquinolones (ciprofloxacin or levofloxacin). The use of these drugs in the maximum allowable dose allows a higher degree of probability to achieve the eradication of *P. Aeruginosa* in patients with pneumonia and to improve the prognosis for this disease.

**Keywords:** pneumonia, *Pseudomonas Aeruginosa*, resistance, treatment.

*с большей степенью вероятности достигнуть эрадикации P. Aeruginosa у больных с пневмонией и улучшить прогноз при данном заболевании.*

**Ключевые слова:** пневмония, Pseudomonas aeruginosa, резистентность, лечение.

Пневмония относится к наиболее частым заболеваниям у человека и является одной из ведущих причин смерти от инфекционных заболеваний [1]. В соответствии с современной классификацией выделяют четыре вида пневмонии: внебольничная, нозокомиальная, аспирационная и пневмония у лиц с выраженным нарушением иммунитета [2]. Этиология пневмонии разнообразна и существенно зависит от условий её возникновения, особенностей инфицирования тканей лёгких, а также состояния иммунной реактивности организма. Среди множества микроорганизмов, способных вызвать развитие пневмонии у человека, P. Aeruginosa является одной из наиболее проблемных возбудителей [3–5].

Клинически важной особенностью P. Aeruginosa является природная устойчивость ко многим антибиотикам, способность к быстрому формированию приобретенной резистентности, высокий риск колонизации пациентов в условиях стационара, особенно ОРИТ, способность вызывать тяжёлые формы пневмонии с высоким уровнем летальности [6–8]. В проведенных исследованиях летальность при нозокомиальной пневмонии, вызванной P. Aeruginosa достигала 45%, а при вентилятор – ассоциированной пневмонии (ВАП) – до 69% [7, 9, 10].

Синегнойная палочка является типичным грамотрицательным условно-патогенным микроорганизмом. В природе P. Aeruginosa распространена повсеместно. Существенное значение в циркуляции возбудителя имеет вода, в которой бактерия может выживать до года (при 37°C), в том числе во многих растворах, применяемых в медицине (например, фурацилине), устойчива к некоторым дезинфицирующим растворам (например, сульфохлорантину, часто используемым в хирургии) [6, 11].

P. Aeruginosa обладает многими факторами вирулентности, но несмотря на это, инфекционные заболевания, вызванные P. Aeruginosa, редко развиваются у лиц с нормальной резистентностью и неповреждёнными анатомическими барьерами [7, 11].

Удельный вес этиологической роли P. Aeruginosa существенным образом зависит от вида пневмонии и тяжести её течения. В связи с особенностями вирулентности синегнойной палочки она редко бывает причиной развития внебольничной пневмонии, хотя при тяжёлом течении, требующим госпитализации в ОРИТ, роль P. Aeruginosa возрастает. В общей структуре этиологии внебольничной пневмонии, по данным российских

исследований, синегнойная палочка выявляется не более чем в 4% [1].

Практическому врачу важно помнить о факторах риска участия P. Aeruginosa в этиологии внебольничной пневмонии, т.к. эмпирическая антибактериальная терапия в таких случаях должна включать антибиотики, обладающие антисинегнойной активностью. Учёт факторов риска участия синегнойной палочки используется во многих руководствах по лечению внебольничной пневмонии [1, 2, 12]. В отечественных рекомендациях выделяют четыре основных фактора риска P. Aeruginosa: наличие у больного «структурных» заболеваний лёгких (муковисцидоз, бронхоэктазы); длительное лечение системными глюкокортикостероидами (приём преднизолона в дозе 10 мг и выше), терапия антибиотиками широкого спектра действия более 7 дней в течение последнего месяца; истощение [2]. Важно помнить, что при отсутствии у больного с внебольничной пневмонией факторов риска синегнойной инфекции применение антисинегнойных антибиотиков не оправдано, так как последние обладают низкой активностью в отношении S. Pneumonia, являющегося основным возбудителем внебольничной пневмонии [1, 2, 12].

Значительно увеличивается роль P. Aeruginosa в этиологии нозокомиальной пневмонии. В целом, по данным исследований, на долю синегнойной инфекции в отделениях ОРИТ приходится от 30 до 50% от всех госпитальных инфекций [4, 5, 10, 13]. Причём, чаще всего, синегнойная инфекция поражает именно органы дыхания [6, 14]. Этот возбудитель является причиной от 21 до 37,7% нозокомиальных пневмоний и занимает первое место в этиологии вентилятор-ассоциированной пневмонии (ВАП), связанной с проведением ИВЛ [9, 10, 13]. Летальность при нозокомиальной пневмонии, вызванной P. Aeruginosa достигает 45%, а при вентилятор-ассоциированной пневмонии – 69% [7, 14].

Источник синегнойной инфекции при нозокомиальной пневмонии может иметь как экзогенное, так и эндогенное происхождение. Экзогенным источником синегнойной инфекции может быть медицинское оборудование, медицинский персонал, колонизированные и инфицированные пациенты. Эндогенным источником инфекции является кожа, слизистые, которые в условиях стационара быстро колонизируются P. Aeruginosa [6, 15]. Основное значение в патогенезе нозокомиальных пнев-

моний имеет эндогенная колонизация верхних дыхательных путей. В норме синегнойная инфекция редко колонизирует верхние дыхательные пути, но в условиях стационара колонизация *P. Aeruginosa* происходит очень быстро. Так, в исследовании, проведенном X. Bertrand et al., уже через неделю пребывания в ОРИТ количество колонизированных *P. Aeruginosa* пациентов достигало 23,4%, а через 2 недели уже 57,8% [15].

Выделяют ряд факторов, при которых резко возрастает вероятность развития пневмонии синегнойной этиологии: ИВЛ, катетеризация центральных вен, назогастральное зондирование, пребывание в ОРИТ, продолжительная предшествующая антибиотикотерапия, приём ГКС, бронхоэктазы, муковисцидоз, тяжёлая ХОЗЛ, иммунодефицитные состояния [2, 13, 16, 17].

Известно, что начальная терапия пневмонии всегда носит эмпирический характер и зависит от вида пневмонии. В настоящее время насчитывается около 10 антибиотиков с природной антипсевдомонадной активностью, но клинически значимыми являются только 3 группы: аминогликозиды (гентамицин, амикацин), бета-лактамы (цефтазидим, цефоперазон, цефепим, имипенем, меропенем, дорипенем) и фторхинолоны (ципрофлоксацин, левофлоксацин) [18].

При внебольничной пневмонии роль синегнойной инфекции невелика и главное, она, как правило, сохраняет чувствительность к стандартным антисинегнойным антибиотикам [18].

При нозокомиальных пневмониях наиболее оправданным подходом к эмпирической антибиотикотерапии является выбор в зависимости от времени возникновения пневмонии («ранняя» – до 5 дней пребывания в стационаре, «поздняя» – после 5 дней) и наличия модифицирующих факторов риска инфицирования полирезистентными штаммами микроорганизмов [2, 9, 10, 16].

При «поздней» нозокомиальной пневмонии или при наличии факторов риска участия полирезистентных возбудителей значительно увеличивается этиологическая роль *P. Aeruginosa*, поэтому многими руководствами рекомендовано в таких случаях в лечение обязательно включать антисинегнойные антибиотики [2, 9, 10, 16].

Факторы риска инфицирования полирезистентными штаммами синегнойной палочки значительно варьируют в зависимости от когорты пациентов и профиля стационара. Наиболее значимыми факторами риска участия полирезистентных штаммов *P. Aeruginosa* являются: предшествующее применение у данного пациента антибиотиков ближайšie 2 недели – 6 месяцев; наличие колонизации/инфекции синегнойной палочкой в ближайšie 6–12 месяцев; длительная госпитализация; нахождение в ОРИТ; ИВЛ; вторичные иммунодефициты лю-

бого генеза [9, 10, 13, 16].

Подбор оптимальной антибиотикотерапии для лечения нозокомиальной пневмонии, вызванной *P. Aeruginosa*, представляет весьма сложную задачу, так как нозокомиальные штаммы синегнойной палочки демонстрируют резистентность практически ко всем существующим на сегодняшний день антисинегнойным антибиотикам, что значительно ухудшает прогноз при данном заболевании [5, 11, 19, 20].

По данным международного исследования NPRS, в России (1995–1996) резистентность *P. Aeruginosa* составила: к цефтазидиму – 12,2%, к гентамицину – 73,9%, к амикацину – 6,3%, к ципрофлоксацину – 32,8%, к имипенему – 22,9%, к меропенему – 3% [21]. Как видно из данного исследования, уже в конце прошлого века наблюдался очень высокий уровень резистентности *P. Aeruginosa* к гентамицину, при этом к амикацину уровень резистентности был незначительным, а наименьший уровень резистентности наблюдался к меропенему. Полученные в этот период уровни резистентности *P. Aeruginosa* в России были несколько ниже, чем в исследовании, проведенном в 40 различных больницах Бельгии и Люксембурга, хотя и в том, и в другом исследовании, наименьший уровень резистентности *P. Aeruginosa* демонстрировался к амикацину (6,3% в России и 10,5% в Бельгии) и меропенему (3 и 9,5%, соответственно) [5]. В другом российском исследовании были получены ещё более низкие уровни резистентности к амикацину и меропенему: 3,4 и 1,8%, соответственно [3]. В тоже время, исследования, проводившиеся в течение 8 лет в Екатеринбурге (1996–2004) показали, что к концу исследования наблюдался значительный рост резистентности *P. Aeruginosa*, как к амикацину (42,0%), так и к имипенему (36%), при этом резистентность к меропенему была на уровне 3,0% [19]. Тем не менее, многие авторы считают, что из аминогликозидов следует предпочесть именно амикацин, а не гентамицин в виду значительно большей резистентности синегнойной палочки к этому антибиотику [4, 18, 19, 22, 23].

Исследование MYSTIC показало, что меропенем демонстрировал не только высокую природную антипсевдомонадную активность, но и наименьшую частоту приобретенной резистентности по сравнению с имипенемом, причём это наблюдалось в течение всего периода наблюдения – с 1997 по 2005 годы [12]. Однако, позднее, исследование, проведенное в России, в 2005–2006 годы, показали значительный рост уровня резистентности синегнойной инфекции ко всем традиционным антисинегнойным антибиотикам, включая меропенем: к цефтазидиму – 47,9%, к гентамицину – 74,7%, к амикацину – 41,6%, к ципрофлоксацину – 65%, к имипенему – 41,4% и к меропенему – 52,9% [24]. Кроме того, в этом

исследовании выявлен крайне высокий (73,1%) уровень полирезистентности *P. Aeruginosa* (устойчивость к 3 и более антибиотикам), а пан-резистентность (устойчивость ко всем антибиотикам, за исключением полимиксина) выявлена у 7,8% штаммов.

Ещё более высокие уровни резистентности нозокомиальных штаммов *P. Aeruginosa* продемонстрированы в исследованиях, проведенных в Беларуси (2011–2012 годы): нечувствительными к цефтазидиму были 62,9% штаммов, к гентамицину – 87,9%, к амикацину – 88,8%, к ципрофлоксацину – 96,6%, к имипенему – 67,2%, к меропенему – 58,6% [22].

В российском многоцентровом исследовании МАРАФОН обнаружено, что более 50% нозокомиальных штаммов *P. Aeruginosa* были резистентными к антисинегнойным цефалоспорином, к имипенему были устойчивы 65,7% и к меропенему – 59,7% [25]. По состоянию на 2015 год, резистентность *P. Aeruginosa* в Российской Федерации составила: к амикацину – 45,2%, к цефтазидиму – 56,8%, к ципрофлоксацину – 61,2%, к полимиксину – 2,2%, к имипенему – 51,5%, к меропенему – 53,5% [23].

Таким образом, анализ литературных данных показал, что повсеместно наблюдается высокий уровень резистентности *P. Aeruginosa* ко всем антисинегнойным антибиотикам за исключением полимиксина.

Тревожным фактом является устойчивость *P. Aeruginosa* к карбапенемам, которые считаются одними из наиболее активных антисинегнойных антибиотиков [18, 26]. При сравнении карбапенемов, оказалось, что чувствительность синегнойной палочки была максимальной к дорипенему, а резистентность к нему была самой низкой [27]. Это существенным образом отразилось на прогнозе заболевания. Летальность от вентилятор-ассоциированной пневмонии, вызванной *P. Aeruginosa*, была более чем в 2 раза ниже на дорипенеме, чем на имипенеме. На сегодняшний день, по данным программы эпиднадзора США, из карбапенемов наиболее высокую активность и наименьший уровень резистентности в отношении *P. Aeruginosa* демонстрирует именно дорипенем – к нему были чувствительны более 88,6% штаммов синегнойной инфекции [14].

Следует отметить, что существует достаточно большой разброс уровней резистентности *P. Aeruginosa* к антисинегнойным антибиотикам в зависимости от региона исследования и профиля стационара. Так, в Европейских исследованиях SENTRY, MYSTIC (1999–2001 годы) было показано, что резистентность *P. Aeruginosa* к цефтазидиму в разных центрах колебалась от 12 до 44%, к цефепиму – от 3 до 55%, к имипенему – от 5 до 45%, к меропенему – от 1,2 до 42%, к амикацину – от 0,5 до 33% [20, 26]. Су-

щественная разница в уровне резистентности *P. Aeruginosa* между различными стационарами многопрофильной больницы подтверждается и данными других исследований [5, 8, 24, 28].

Таким образом, для оптимального выбора эмпирической антибактериальной терапии синегнойной инфекции важно знать локальный уровень резистентности в каждом конкретном стационаре.

К сожалению, в Украине полномасштабных исследований по уровню резистентности синегнойной инфекции, не проводилось. В связи с этим, представляют интерес данные Украинского центра интенсивной терапии сепсиса [29]. Исследование показало, что резистентность *P. Aeruginosa* в данном ЛПУ составила: к цефтазидиму – 73,1%, к цефепиму – 78,0%, к имипенему – 71,5%, к меропенему – 54,3%, к дорипенему – 49,7%, к амикацину – 54,3%, к ципрофлоксацину – 88,9%, к левофлоксацину – 68,8%, наименьший уровень резистентности выявлен у полимиксина (Коломицин) – всего 7,3%. Отметим, что и в других исследованиях наиболее низкий уровень резистентности *P. Aeruginosa* наблюдается к полимиксину [6, 11, 28].

Конечно, нужно отметить, что чувствительность *P. Aeruginosa* определялась в данном исследовании у больных, которые уже длительно находились в тех или иных лечебных учреждениях и не получили ответа от предшествующей антибиотикотерапии. Поэтому не следует переносить данные по резистентности *P. Aeruginosa* этого ЛПУ на всю страну. Известно, что уровни резистентности, как и микробный пейзаж, могут существенно отличаться в разных отделениях даже одной многопрофильной больницы. Это подтверждается в исследовании, проведенном сотрудниками Запорожского медицинского университета в 8 отделениях одной многопрофильной больницы [28]. В этом исследовании выявлены существенные колебания уровней резистентности *P. Aeruginosa* в зависимости от профиля отделения: резистентность к гентамицину колебалась от 75 до 100%, к амикацину – от 20 до 84%, к меропенему – от 20 до 76%, к ципрофлоксацину – от 68 до 100%. Причём, самый высокий уровень резистентности *P. Aeruginosa* к антибиотикам, наблюдался в ОРИТ, достигая 100% резистентности к ципрофлоксацину и гентамицину.

Следует учесть, что в большинстве исследований уровни резистентности синегнойной инфекции были получены при проведении моно-терапии одним антибиотиком. В тоже время имеются исследования, в которых доказано, что некоторые комбинации антибиотиков *in vitro* могут синергично уничтожать *P. Aeruginosa*, что, в свою очередь, может предотвратить развитие резистентнос-

ти к антибиотикам. Синергизм доказан для комбинации бета-лактамов + аминогликозиды/фторхинолоны [18, 19, 30]. К сожалению, отсутствуют рандомизированные исследования, в которых сравнивалась бы моно- и комбинированная антибактериальная терапия при данной инфекции [18, 19]. Тем не менее, большинство авторов считают комбинированную терапию синегнойной инфекции предпочтительнее монотерапии [10, 16, 18, 30]. В отечественных рекомендациях по лечению внебольничной пневмонии с факторами риска синегнойной инфекции рекомендуется комбинировать бета-лактамовые антибиотики с антисинегнойной активностью (цефтазидим или цефепим или карбапенемы: имипенем, меропенем, дорипенем) с аминогликозидами (амикацин) или фторхинолонами (ципрофлоксацин/левофлоксацин) [2]. При нозокомиальной пневмонии, особенно «поздней» или с факторами риска полирезистентных штаммов микроорганизмов также рекомендуется комбинированная терапия с включением, как минимум двух антисинегнойных антибиотиков.

Так как течение пневмонии, вызванной *P. Aeruginosa*, как правило, тяжёлое, обосновано назначение антисинегнойных антибиотиков в максимально высоких дозах и преимущественно в/в их введение [2, 19, 18, 22]. Создание высокой концентрации комбинации антисинегнойных антибиотиков в очаге поражения позволяет во многих случаях преодолеть резистентность *P. Aeruginosa* и, тем самым, улучшить результаты лечения больных с пневмониями, вызванными этим микроорганизмом. Рекомендованы следующие дозы антисинегнойных антибиотиков: цефтазидим по 2,0 г 3 раза в день,

цефепим – по 2,0 г 2–3 раза в день, ципрофлоксацин – по 400 мг 3 раза в день, левофлоксацин – по 750 мг 1 раз в день, имипенем – по 1,0 г 4 раза в день, меропенем – 1,0-2,0 г 3 раза в день, амикацин – 15 мг/кг веса 1 раз в день [18, 19, 22]. Применение этих препаратов в максимально допустимой дозе позволяет с большей степенью вероятности достигнуть эрадикации *P. Aeruginosa* у больных с пневмонией и улучшить прогноз при данном заболевании.

## ВЫВОДЫ

1. Анализ литературных данных показывает, что повсеместно наблюдается высокий уровень резистентности *P. Aeruginosa* ко всем антисинегнойным антибиотикам.

2. Значительный разброс в уровнях резистентности *P. Aeruginosa* к антибиотикам в зависимости от региона и профиля стационара требует проведения локального мониторинга уровня резистентности в каждом стационаре лечебно – профилактического учреждения.

3. При наличии у пациента с пневмонией факторов риска *P. Aeruginosa*, рациональная эмпирическая антибиотикотерапия должна включать комбинированную терапию антисинегнойных бета-лактамов (цефтазидим, цефепим, карбапенемы) с аминогликозидами (амикацин) или фторхинолонами (ципрофлоксацином/левофлоксацином).

4. Применение комбинированной антибактериальной терапии в максимально допустимой дозе антибиотиков, с большей степенью вероятности, позволяет достичь эрадикации *P. Aeruginosa* и улучшить прогноз при данном заболевании.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Chuchalin AG, Sinopalnikov AI, Kozlov RS et al. Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis and treatment. Tutorial. Moscow, 2010, 106.

2. Non-hostile and nosocomial pneumonia in adults: etiology, pathogenesis, classification, diagnosis, antibiotic therapy. Order of the Ministry of Health of Ukraine dated March 19, 2007 № 128.

3. Strachunsky LS, Reshedko GK, Stetsyuk OI, Andreeva FS. Comparative activity of antipeptidase antibiotics against nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa*, isolated in the intensive care units and intensive care in Russia (research group ROSNET). *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2003; 1 (5): 35–46.

4. Hauser AR, Sritram P. Severe *Pseudomonas aeruginosa* infections. Tackling the conundrum of drug resistance. *Postgrad Med*. 2005; 117 (1): 41–48.

5. Van Eldre J. Multicentre surveillance of

*Pseudomonas aeruginosa* subseability patterns in nosocomial infections. *J of Antimicrobial Chemotherapy*. 2003; 51 (2): 347–352.

6. Egorova ON. Infections due to *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. *Obshchaya reanimatsiya*. 2010; 1 (5): 51–54.

7. Giamarellon H. Prescribing guidelines for severe *Pseudomonas aeruginosa* infections. *J of Antimicrobial chemotherapy*. 2002; 49 (2): 229–233. DOI: 10.1093/jac/49.2.229.

8. Rello J, Sa-Borges M, Correa H et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites. *Am J Respir Crit. Care Med*. 1999; 160 (2): 608–613. DOI:10.1164/ajrccm.160.2.9812034.

9. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated and health-care associated pneumonia. *Am J Respir*

Crit Care Med. 2005; 117 (4): 388–416. DOI: 10.1164/rccm.200405-644ST.

10. Rotstein C, Evans G, Bom A et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol.* 2008; 19 (1): 19–53.

11. Driscoll JA, Brody SL, Kollef MH. The epidemiology, pathogenesis and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Drugs.* 2007; 67 (3): 351–368. DOI: 10.2165/00003495-200767030-00003.

12. Woodhead M, Blasi F, Ewig S et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17 Suppl 6: E1–59. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03672.x.

13. Chastre J, Fagon J. Ventilator-associated pneumonia. *American J Respiratory Critical Care Medicine.* 2002; 165 (7): 867–903. DOI: 10.1164/ajrccm.165.7.2105078.

14. Morrow BJ, Pillar CM, Deane J et al. Activities of carbapenem and comparator agents against contemporary US *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the CAPITAL surveillance program. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2013; 75 (4): 412–416. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2012.12.012.

15. Berttrand X, Thouverer M, Talon D. et al. Endemicity, molecular diversity and colonization routes of *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care units. *Intensive Care Med.* 2001; 27 (8): 1263–1268.

16. Avdeev SN. Nosocomial pneumonia in adults. National recommendations. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2009; 11 (2): 38–100.

17. Aloush V, Navon-Venezia S, Seigman-Igra Y et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and clinical impact. *Antimicrobial Agents Chemotherapy.* 2006; 50 (1): 43–48. DOI: 10.1128/AAC.50.1.43-48.2006.

18. Strachunsky LS, Belousov YuB, Kozlov SN. A practical guide to anti-infective chemotherapy. *Smolensk, MAKMAH,* 2007, 464 p.

19. Rudnov VA. Antibiotic treatment of nosocomial infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal.* 2005; 13. (7): 28–35.

20. Jones RN, Sander HS, ML. Beach Contemporary in vitro spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18569 strains non-fermentative Gram-negative bacille isolated in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997–2001). *Int J Antimicrob Agents.* 2003; 22: 6–55.

21. Stratchounski L, Reshedko G, Stetsiouk O et al. Results of Russian country-wide surveillance of antimicrobial resistance of nosocomial gram-negative bacteria from 28 intensive care units (ICUs). In: 41st Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 2001 Dec 16–19, Chicago, USA, 113.

22. Gorbunov VA, Titov LP, Erlakova TS. Multicenter study of the antibiotic resistance of nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* in the Republic of Belarus. *Zdravookhraneniye.* 2007; 1: 28–31.

23. Skleyenova YY, Azizov IS, Shek YA et al.. *Pseudomonas aeruginosa* in the RF: the story of one of the most successful nosocomial pathogens. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2018; 20 (3): 164–171.

24. Reshedko GK, Ryabkova EL, Farashchuk AN, Strachunsky LS. Non-fermentative gram-negative pathogens of nosocomial infections in the ICU of Russia: problems of antibiotic resistance. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2006; 3 (8): 243–259.

25. Eidelstein MB, Sukhorukov MV, Skleenko EY et al. Antibiotic resistance of nosocomial strains of *Pseudomonas aeruginosa* in hospitals in Russia: the results of a multicenter epidemiological study «MARAFON» 2013–2014. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya.* 2017; 1 (9): 37–41.

26. Goossens H. MYSTIC (Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection) results from Europe: comparison of antibiotic susceptibilities between countries and centre types. MYSTIC Study Group (European centres only). *J Antimicrob Chemother.* 2000; 46 (2): 39–52.

27. Luyt CE, Aubry A, Lu Q et al. Imepenem, Meropenem or Doripenem to treat patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia. *Antimicrob. Agents Chemotherapy.* 2014; 58 (3): 1372–1380. DOI: 10.1128/AAC.02109-13.

28. Mangurenko OI, Fedchuk EA, Levchuk PV, Gritsay VF. Local monitoring of antibiotic resistance. *Aktual'ni pytannya farmakolohiyi i medychnoyi nauky ta praktyky.* 2011; Issue XXIV (1): 126–128.

29. Kharchenko LA. *Pseudomonas aeruginosa*: modern realities of antibacterial therapy. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy.* 2015; 64 (1): 164–168.

30. Dundar D, Otkun M. In-vitro efficacy of synergistic antibiotic combination in multidrug resistance *Pseudomonas aeruginosa* strains. *Yonsei Med J.* 2010; 51 (1): 111–116. DOI: 10.3349/yjmj.2010.51.1.111.