

УДК 616.24-002.363

# Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике

(Пособие для врачей)\*

Российское респираторное общество, Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Федерация анестезиологов и реаниматологов России

## Nosocomial Pneumonia in Adults: Guidelines for the Diagnosis, Treatment and Prophylaxis

(Guidelines for clinicians)

### I. Введение

В настоящих рекомендациях представлена информация о диагностике, антибактериальной терапии и профилактике *нозокомиальной пневмонии* (НП) у взрослых пациентов. Они не относятся к ведению пациентов с выраженными нарушениями иммунитета (ВИЧ-инфекцией, лекарственной нейтропенией, после трансплантации органов, онкогематологическими заболеваниями).

В последние годы зарубежные специалисты предлагают рассматривать в данном разделе инфекционной патологии более широкое понятие – «пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи» («healthcare-associated pneumonia»). Ка-

тегория пациентов с данной нозологической формой включает: пациентов с пневмонией, развившейся спустя 48 ч и более от момента госпитализации (собственно НП); пациентов с *вентилятор-ассоциированной пневмонией* (ВАП); пациентов с пневмонией, которые в предшествующие 90 дней находились в стационаре в течение 2 суток и более, а также пациентов с пневмонией, находящихся в домах инвалидов и домах престарелых [1–3].

Однако в данных рекомендациях будут рассмотрены принципы диагностики и антимикробной терапии только двух наиболее важных, четко определенных и хорошо изученных состояний – НП и ВАП.

\* Авторский коллектив:

**А.Г. Чучалин** – академик РАМН, д.м.н., профессор, директор НИИ пульмонологии Минздравсоцразвития России

**А.И. Синопальников** – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор, начальник кафедры пульмонологии с курсом фтизиатрии Государственного института усовершенствования врачей Минобороны России, главный пульмонолог Минобороны России

**Л.С. Страчунский** – член-корреспондент РАМН, д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии;

**Р.С. Козлов** – д.м.н., профессор кафедры микробиологии Смоленской государственной медицинской академии, зам. директора НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии;

**В.А. Руднов** – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Уральской государственной медицинской академии;

**С.В. Яковлев** – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №4 Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова;

**О.У. Стецюк** – к.м.н., научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии;

**Г.К. Решедько** – д.м.н., научный сотрудник НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии

Основными движущими силами для разработки данных рекомендаций явились рост резистентности возбудителей НП, приведший к необходимости пересмотра существующих подходов к выбору эмпирической **антибактериальной терапии** (АБТ), а также понимание того, что нерациональное применение **антимикробных препаратов** (АМП) является одним из главных факторов, способствующих росту резистентности.

Предлагаемые рекомендации направлены на решение следующих проблем:

- ограничение избыточного применения АМП на основе использования доказательных алгоритмов диагностики, эмпирической и деэскалационной терапии НП;
- снижение частоты неадекватного назначения АМП при НП, что является самостоятельным фактором риска развития летального исхода.

Представленные алгоритмы терапии исходят из наиболее вероятной чувствительности преобладающих возбудителей, и предложенные режимы, как правило, являются достаточными при выборе эмпирической терапии НП. Однако при адаптации данных рекомендаций к определенному отделению следует учитывать особенности этиологии и резистентности к антибиотикам основных возбудителей НП в различных стационарах.

Настоящие рекомендации не подменяют решений, принимаемых лечащим врачом в каждом конкретном случае на основе комплексной оценки состояния пациента, которые могут отличаться от указанных ниже алгоритмов.

## II. Методология

Рекомендации составлены на основе принципов доказательной медицины. Оценочная шкала уровня доказательности данных, использованная при составлении настоящих рекомендаций, взята из Руководства Американского торакального общества (ATS) по лечению внебольничных пневмоний (табл. 1) [4].

Все доказательные рекомендации являются динамично обновляемыми и будут модифицироваться по мере появления новых методов диагностики, профилактики и лечения, а также изменения естественного течения НП.

## III. Эпидемиология

НП занимает второе место среди всех нозокомиальных инфекций (13–18%) и является самой частой инфекцией ( $\geq 45\%$ ) в **отделениях реанимации и интенсивной терапии** (ОРИТ) [5]. Последнее, по крайней мере, частично может быть объяснено частотой инвазивных вмешательств (интубация трахеи и др.); одновременно следует учитывать и более тяжелое течение основного и сопутствующих заболеваний у этих пациентов. Согласно большинству исследований частота встречаемости НП составляет 0,5–1% от общего числа госпитализированных пациентов и 15–25% от находящихся в ОРИТ [2]. Данные о распространенности НП в стационарах Российской Федерации ограничены [6].

Особая категория НП у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) – так называемая ВАП – развивается у 9–27% от общего числа интубированных [2].

Однако данные, характеризующие распространенность НП, не являются однозначными. Так, у пациентов с типичными симптомами НП (лихорадка, гнойное отделяемое из трахеобронхиального дерева, «свежие» очагово-инфильтративные изменения в легких на рентгенограмме) клинический диагноз оказывается подтвержденным микробиологически менее чем в половине случаев [7]. При этом часть больных с отрицательными результатами микробиологического исследования, не получавших АМП, впоследствии выздоравливает, а у умерших при проведении аутопсии не удается обнаружить признаков пневмонии. Это позволяет предположить, что данные о частоте НП могут быть преуве-

Таблица 1. Шкала оценки уровня доказательности данных

Уровень доказательности	Определение
I (высокий)	Доказательства получены в адекватно проведенных рандомизированных контролируемых исследованиях
II (средний)	Доказательства получены в хорошо спланированных контролируемых исследованиях без рандомизации (например, исследованиях типа «случай-контроль» и пр.). К этой группе также относятся масштабные серии исследований, в которых проводился систематический анализ, и данные по новым методам терапии, полученные в нерандомизированных исследованиях
III (низкий)	Доказательства получены в отдельных исследованиях или являются мнением экспертов. В некоторых случаях рекомендации по терапии основаны на результатах определения чувствительности при отсутствии клинических данных

личными и включать в себя другие заболевания (инфаркт легкого, ателектаз и пр.).

Среди всех нозокомиальных инфекций НП характеризуется наибольшей летальностью, которая может достигать 30–70% [2]. Впрочем, столь высокие показатели летальности могут вводить в заблуждение, поскольку у большого числа пациентов с НП имеются тяжелые сопутствующие заболевания, и пневмония не является непосредственной причиной смерти. При этом очень сложно бывает определить и так называемую атрибутивную летальность, т. е. непосредственно связанную с НП. Наличие множества сопутствующих факторов у большинства пациентов (предшествующие заболевания, перенесенные оперативные вмешательства, сложные диагностические и лечебные манипуляции) объясняет сложность (или невозможность) определения «вклада» НП в танатогенез в том или ином случае. Тем не менее, согласно имеющимся данным, атрибутивная летальность среди пациентов с НП колеблется от 10 до 50% [8, 9].

#### IV. Определение

*Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония – заболевание, характеризующееся появлением на рентгенограмме «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких спустя 48 ч и более после госпитализации в сочетании с клиническими данными, подтверждающими их инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота или гнойное отделяемое трахеобронхиального дерева, лейкоцитоз и пр.), при исключении инфекций, которые находились в инкубационном периоде на момент поступления больного в стационар.*

#### V. Классификация

В настоящее время наибольшей известностью пользуется классификация, в основе которой лежат сроки развития НП, тяжесть течения, наличие или отсутствие факторов риска *полнорезистентных возбудителей (ПРВ)*.

В соответствии с ней выделяют:

- **раннюю НП**, возникающую **в течение первых 5 дней** с момента госпитализации, для которой характерны возбудители, в большинстве своем чувствительные к традиционно используемым АМП, и имеющую более благоприятный прогноз;

- **позднюю НП**, развивающуюся **не ранее 6 дня** госпитализации, которая характеризуется более высоким риском наличия ПРВ и менее благоприятным прогнозом.

Однако пациенты с ранней НП и наличием сле-

дующих факторов также имеют высокий риск выделения ПРВ:

- АБТ в предшествующие 90 дней (до госпитализации);
- высокая распространенность антимикробной резистентности у основных возбудителей во внебольничных условиях или в конкретных отделениях стационаров;
- госпитализация в течение  $\geq 2$  дней за предшествующие 90 дней;
- пребывание в домах длительного ухода (домах престарелых, инвалидов и др.);
- проведение инфузионной терапии на дому;
- хронический диализ в течение предшествующих 30 дней;
- лечение ран в домашних условиях;
- наличие члена семьи с заболеванием, вызванным ПРВ;
- наличие иммунодефицитного состояния и/или иммуносупрессивная терапия.

Такие пациенты должны получать эмпирическую АБТ, как при поздней НП.

#### VI. Основы патогенеза

Патогенез НП является мультифакторным, причем эти факторы нередко взаимодействуют между собой (рис. 1) [10]. Как известно, *нижние отделы дыхательных путей (НОДП)* обладают собственными механизмами противoinфекционной защиты, включая местный иммунитет, мукоцилиарный клиренс, кашель и др. Как и в случаях любой пневмонии, обязательным условием развития НП является преодоление этих защитных механизмов.

Важным для понимания основ патогенеза НП является и знание путей проникновения инфекции в НОДП:

- аспирация секрета ротоглотки, содержащего потенциальные возбудители НП;
- аспирация нестерильного содержимого пищевода/желудка;
- ингаляция микробного аэрозоля;
- гематогенное распространение из отдаленного очага инфекции;
- непосредственное проникновение возбудителей в дыхательные пути.

Очевидно, что патогенетическое значение упомянутых путей проникновения инфекции в дыхательные пути не равнозначно; основным является аспирация содержимого ротоглотки, контаминированного бактериями.

**Орофарингеальная колонизация и аспирация секрета ротоглотки.** Колонизация ротоглотки *Streptococcus pneumoniae*, анаэробами, реже *Haemophilus influenzae* характерна для многих здоровых



Рис. 1. Схема патогенеза НП [10]

людей. Напротив, колонизация ротоглотки другими грам(–) микроорганизмами и, прежде всего, *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., в норме встречается крайне редко. Однако вероятность орофарингеальной/трахеальной колонизации *P. aeruginosa* и энтеробактериями возрастает по мере увеличения длительности пребывания в стационаре и (или) увеличения степени тяжести заболевания. При этом вероятность развития НП у пациентов с колонизацией верхних дыхательных путей грам(–) микрофлорой возрастает почти в 10 раз по сравнению с пациентами без грам(–) колонизации.

Аспирация орофарингеального секрета может наблюдаться у здоровых лиц, особенно во время сна. Частота аспирации существенно возрастает при:

- нарушении сознания;
- расстройствах глотания;
- снижении рвотного рефлекса;
- замедлении опорожнения желудка;
- угнетении двигательной активности ЖКТ.

**Аспирация нестерильного содержимого пищевода/желудка.** Желудок в норме является стерильным, прежде всего вследствие кислой реакции его содержимого (низкие значения pH). Колонизация желудка может произойти в следующих ситуациях:

- ахлоргидрия/гипохлоргидрия;
- недостаточное питание/голодание;
- энтеральное питание;

- прием лекарственных средств, повышающих pH желудочного содержимого (антациды, H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы).

Роль рефлюкса и аспирации нестерильного содержимого желудка в развитии НП существенно ниже, чем аспирация секрета ротоглотки.

## VII. Факторы риска НП

Выделяют несколько факторов риска развития НП (табл. 2) [11].

Общеизвестно, что риск развития НП возрастает после перенесенного оперативного вмешательства. Особенно это актуально для пациентов, перенесших вмешательства на органах грудной клетки и брюшной полости, для которых характерны развитие ателектазов, а также послеоперационные боли, нарушающие мукоцилиарный клиренс.

Бронхоскопия является самостоятельным фактором риска развития НП у пациентов, находящихся на ИВЛ. Отчасти это может быть связано с тем, что продвигаемый через ротоглотку бронхоскоп вызывает колонизацию НОДП потенциально патогенными бактериями. Бронхоскоп может смещать бактерии, локализующиеся на биопленках, выстилающих слизистую оболочку бронхов. Помимо этого, нередко большие объемы жидкости, вводимые через бронхоскоп, затрудняют клиренс бактерий из НОДП. И хотя связь между бронхоскопией и колонизацией НОДП не является безусловной, тем не менее, предлагается сдержанный

Таблица 2. Факторы риска развития НП [11]

Со стороны пациента
<ul style="list-style-type: none"> <li>• пожилой и старческий возраст (<math>\geq 60</math> лет);</li> <li>• мужской пол;</li> <li>• курение;</li> <li>• заболевания органов дыхания: хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ), дыхательная недостаточность, острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), грипп;</li> <li>• прочие заболевания (например, сердечная недостаточность, сахарный диабет, почечная недостаточность, алкоголизм);</li> <li>• недостаточное питание;</li> <li>• кома;</li> <li>• травмы головы, другие нейрохирургические состояния, политравма;</li> <li>• ожоги;</li> <li>• метаболический ацидоз;</li> <li>• любой очаг инфекции в организме, являющийся потенциальным источником гематогенного распространения;</li> <li>• плохая гигиена полости рта</li> </ul>
Связанные с медицинскими манипуляциями
<ul style="list-style-type: none"> <li>• длительная госпитализация;</li> <li>• горизонтальное положение пациента на спине;</li> <li>• интубация трахеи, повторные интубации, трахеостомия;</li> <li>• <i>искусственная вентиляция легких (ИВЛ)</i></li> <li>• медикаментозная терапия (седативные лекарственные средства, миорелаксанты, антациды, <math>H_2</math>-блокаторы, глюкокортикоиды, цитостатики и другая иммуносупрессивная терапия);</li> <li>• длительные и сложные оперативные вмешательства (особенно на органах грудной клетки и брюшной полости);</li> <li>• фибробронхоскопия;</li> <li>• наличие желудочного зонда и питание через него;</li> <li>• энтеральное питание;</li> <li>• использование венозных катетеров;</li> <li>• перекрестное инфицирование</li> </ul>

подход к ее применению у пациентов, находящихся на ИВЛ [12].

Применение отдельных классов лекарственных средств сопровождается увеличением риска развития НП. Так, седативные препараты увеличивают риск аспирации, снижают кашлевой рефлекс, способствуя тем самым «застою» бронхиального секрета. Наиболее демонстративны эти эффекты у лиц пожилого возраста и у пациентов с дисфагией. Применение антацидов и  $H_2$ -блокаторов, назначаемых с целью профилактики стрессовых язв и желудочно-кишечных кровотечений, приводит к повышению рН содержимого желудка, что благоприятствует бактериальной колонизации его слизистой оболочки. Применение сукральфата характеризуется меньшим риском развития ВАП.

**ИВЛ.** Имеются многочисленные доказательства 6–21-кратного возрастания риска развития НП у пациентов, находящихся на ИВЛ, равно как и связи между частотой НП и длительностью ИВЛ. Нахождение эндотрахеальной трубки в дыхательных путях нарушает многие защитные механизмы:

- затрудняет или полностью исключает отделение образующегося в норме бронхиального секрета посредством мукоцилиарного клиренса и кашля;

- нарушает целостность эпителиальной выстилки трахеи;

- эндотрахеальная трубка представляет собой своеобразную ловушку для секрета, локализуя его выше раздуваемой манжеты, т.е. проксимальнее трахеи. Это может привести к колонизации ротоглотки нозокомиальными бактериями, и контаминированный секрет, просачиваясь между раздутой манжетой и стенкой трахеи, проникает в легкие.

Следует учитывать и возможность контаминации увлажнителя в контуре аппарата ИВЛ, в результате чего пациент ингалирует микробный аэрозоль.

На поверхности интубационной трубки часто образуются **биопленки**. Источниками бактерий являются поверхность кожи самого пациента, руки врача и медицинской сестры, медицинское оборудование и пр. Биопленки усиливают аккумуляцию бактерий и обладают особыми механизмами устойчивости, снижающими эффективность АМП.

Введение эндотрахеальных трубок и желудочных зондов через рот является более предпочтительным по сравнению с введением через нос за счет снижения риска развития нозокомиального синусита и, возможно, НП.



К снижению вероятности аспирации бактерий из ротоглотки приводит ограничение использования седативных и подавляющих кашлевой рефлекс препаратов, а также поддержание давления в манжете эндотрахеальной трубки выше 20 см водного столба.

Развитие ВАП также может быть связано с колонизацией контура аппарата ИВЛ, в связи с чем следует соблюдать осторожность при проведении ИВЛ с целью избежания попадания конденсата в НОДП.

**Аспирация, положение пациента и энтеральное питание.** Горизонтальное положение пациента на спине также может способствовать аспирации, что можно в значительной степени снизить путем его перемещения в полулежачее положение. В рандомизированном исследовании было показано 3-кратное снижение частоты НП в ОРИТ у пациентов, находившихся в полулежачем положении (под углом 45°), по сравнению с горизонтальным положением на спине [13].

Следует отметить прямую взаимосвязь частоты развития инфекций у пациентов в горизонтальном положении на спине с началом энтерального питания. Вероятнее всего, это связано с увеличением риска аспирации содержимого желудка. При раннем начале энтерального питания (например, с первого дня после интубации и начала ИВЛ) у пациентов, находящихся в критическом состоянии, при сравнении с поздним (например, на 5-й день интубации), риск развития ВАП в ОРИТ был значимо выше [14, 15]. Метаанализ показал значимое снижение риска развития НП в ОРИТ при постпило-рическом кормлении (относительный риск 0,76) по сравнению с желудочным [16].

## Выводы

1. Аспирация микроорганизмов из ротоглотки, а также секрета, содержащего микроорганизмы, из области манжеты эндотрахеальной трубки является первичным путем проникновения бактерий в НОДП (**уровень доказательности II**).

2. К редким патогенетическим механизмам развития НП относятся ингаляция микробного аэрозоля, непосредственное попадание возбудителей в НОДП, гематогенное распространение микроорганизмов из инфицированных венозных катетеров, транслокация бактерий из просвета ЖКТ (**уровень доказательности II**).

3. Образование бактериальной биопленки в эндотрахеальной трубке с последующим формированием эмболов в дистальных отделах дыхательных путей может иметь значение в развитии ВАП (**уровень доказательности III**).

4. Желудок и околоносовые синусы представляют собой потенциальные резервуары нозокомиальных патогенов (**уровень доказательности II**).

## VIII. Диагностика НП

Несмотря на известные ограничения, клиническое обследование остается отправной точкой в диагностике НП, и данные других методов исследования (в том числе и инвазивных) интерпретируются с учетом их способности снижать частоту ложноположительных клинических диагнозов НП.

### 1. Клиническая диагностика

Клиническая картина НП характеризуется появлением «свежих» очагово-инфильтративных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки в сочетании с такими признаками инфекционного заболевания, как лихорадка, экспекторация гнойной мокроты и (или) лейкоцитоз. В этой связи к числу формализованных диагностических критериев НП следует отнести:

- появление на рентгенограмме «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких;
- два из приведенных ниже критериев:
  - лихорадка  $>38,0$  °С;
  - бронхиальная гиперсекреция;
  - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 240^1$
- два из приведенных ниже признаков:
  - кашель, тахипноэ, локально выслушиваемые крепитация, влажные хрипы, бронхиальное дыхание;
  - лейкопения ( $<4,0 \times 10^9/\text{л}$ ) или лейкоцитоз ( $>12,0 \times 10^9/\text{л}$ ), палочкоядерный сдвиг ( $> 10\%$ );
  - гнойная мокрота/бронхиальный секрет ( $>25$  полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при микроскопии с увеличением –  $\times 100$ ).

Однако на практике представленные клинические, лабораторные и рентгенологические критерии диагностики НП оказываются не вполне надежными, особенно у пациентов, находящихся на ИВЛ. Сходную картину могут давать тромбоэмболия ветвей легочной артерии с развитием инфаркта легкого, ателектазы, лекарственные реакции, легочные кровотечения, ОРДС и др. Указанные критерии могут оказаться слишком расплывчатыми и для пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми или бронхолегочными заболеваниями. В работе, в которой диагностическим стандартом была гистология в сочетании с положительными результатами микробиологического исследования образцов тка-

<sup>1</sup>  $\text{PaO}_2$  – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, мм рт.ст.;  $\text{FiO}_2$  – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе (за 1 принимается 100% содержание  $\text{O}_2$ ).

Таблица 3. Шкала клинической оценки инфекции легких (CPIS) [17]

Показатель	Число баллов
<i>Температура</i>	
≥36,5 °С, но <38,4 °С	0
≥38,5 °С, но <38,9 °С	1
≥39,0 °С или <36,0 °С	2
<i>Число лейкоцитов крови (в мм<sup>3</sup>)</i>	
≥4000 или ≤11000	0
<4000 или >11000	1+1 (при наличии юных форм ≥50%)
<i>Трахеальный секрет</i>	
Отсутствие трахеального секрета	0
Наличие негнойного трахеального секрета	1
Наличие гнойного трахеального секрета	2
<i>Оксигенация (РаО<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, мм рт. ст.)</i>	
>240 или наличие ОРДС (диагноз ОРДС ставится при соотношении РаО <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> <200 или при давлении заклинивания в легочной артерии <18 мм рт. ст. и наличии двусторонних очагов инфильтрации)	0
≤240 и отсутствие ОРДС	2
<i>Рентгенография органов грудной клетки</i>	
Отсутствие инфильтратов	0
Диффузный инфильтрат	1
Очаговый инфильтрат	2
<i>Прогрессирование процесса в легких</i>	
Отсутствие рентгенологического прогрессирования	0
Рентгенологическое прогрессирование (после исключения ОРДС и застойной сердечной недостаточности)	2
<i>Культуральное исследование трахеального аспирата</i>	
Малое количество патогенных (преобладающих) бактерий или отсутствие роста	0
Умеренное или значительное количество патогенных (преобладающих) бактерий	1 + 1 (при наличии аналогичных бактерий при окраске по Граму)
<i>Общая сумма</i>	
<b>Оценка: общая сумма 7 и более баллов подтверждает диагноз пневмонии</b>	

ни легких, полученных при аутопсии, наличие легочного инфильтрата в сочетании с двумя из трех клинических критериев обеспечивало чувствительность метода 69% и специфичность 75% [7].

Для оценки вероятности наличия у пациента НП также может использоваться **шкала клинической оценки инфекции легких** (Clinical Pulmonary Infection Score – CPIS) [17], которая представляет собой балльную оценку 7 клинических, лабораторных и рентгенологических параметров (табл. 3). Общая сумма баллов ≥7 с высокой долей вероятности указывает на то, что определяемая у пациента клиническая симптоматика обусловлена инфекционным процессом в легких, а при показателе ≤6 – диагноз НП является сомнительным. Шкала CPIS

также может применяться для контроля динамики состояния пациента в процессе лечения и для принятия решения о необходимости изменения или прекращения АБТ (см. ниже).

Всем пациентам должна быть выполнена рентгенография органов грудной клетки в задне-передней и боковой проекциях. Рентгенография дает возможность установить не только сам факт наличия очаговой инфильтрации легочной ткани (с определением ее локализации), но и оценить степень тяжести НП (мультилобарная инфильтрация, быстрое прогрессирование пневмонической инфильтрации, кавитация). Очевидна польза рентгенографии и в выявлении такого осложнения НП, как плеврит.

У всех пациентов должно быть проведено исследование содержания газов артериальной крови или пульсоксиметрия с определением сатурации (SaO<sub>2</sub>).

## 2. Микробиологическая диагностика

Важнейшим этапом диагностического поиска является установление этиологического диагноза НП. Программа микробиологической диагностики включает исследование клинического материала из дыхательных путей, крови и плевральной жидкости.

**Микробиологическое исследование крови** является обязательным при обследовании пациента с подозрением на НП. **До начала АБТ** следует произвести взятие 2 образцов венозной крови из 2 разных вен (предпочтительно в специальные, коммерчески доступные флаконы для крови). При этом следует строго соблюдать правила асептики и обрабатывать место забора 70% этиловым спиртом, затем 1–2% раствором йода.

Пункцию вены следует проводить только после полного высыхания антисептика, причем нельзя пальпировать ее после дезинфекции кожи. У взрослых пациентов необходимо отбирать не менее 20 мл крови на каждый образец, так как это приводит к существенному повышению частоты положительных результатов. К сожалению, чувствительность этого метода не превышает 25% [18], а специфичность ограничивается большой вероятностью того, что у госпитализированных пациентов (особенно тяжелобольных) могут иметь место многочисленные источники бактериемии. Соответственно микроорганизмы, выделенные из крови, могут рассматриваться как возбудители НП лишь в тех случаях, если аналогичную микробиологическую «находку» удастся обнаружить и при исследовании образцов из НОДП.

Микробиологическое исследование образцов клинического материала из НОДП должно проводиться у всех пациентов с НП.

Несмотря на то, что диагностическая ценность исследования **свободно откашливаемой мокроты (СОМ)** (микроскопия окрашенных по Граму мазков, культуральное исследование) у пациентов без ИВЛ ограничена, данный вид материала оказывается основным в микробиологических лабораториях.

Обязательной является оценка пригодности образца мокроты до проведения культурального исследования. Мокрота считается удовлетворительной по качеству, если при микроскопии окрашенного по Граму мазка с увеличением  $\times 100$  обнаруживается  $>25$  нейтрофилов и  $<10$  эпителиальных клеток в поле зрения.

Значение культурального исследования мокроты также состоит и в выявлении резистентных

штаммов вероятных возбудителей НП. Следует помнить, что даже при выделении из мокроты микроорганизмов могут возникнуть сложности в правильной интерпретации результата исследования. С целью разграничения колонизации от инфекции следует проводить критическую оценку значимости выделенных микроорганизмов, так как образцы мокроты часто контаминированы микрофлорой, колонизирующей ротоглотку и верхние дыхательные пути у госпитализированных пациентов.

**Трахеальный аспират (ТА)** также обладает недостатками, аналогичными СОМ. Однако его ценность существенно возрастает при проведении совместного анализа данных микроскопии после окраски по Граму (наличие полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов, эпителиоцитов, микроорганизмов) и культурального исследования (рост микроорганизмов, которые присутствовали в мазке). Правильная интерпретация результатов микроскопии ТА приводит к снижению неадекватного выбора эмпирической АБТ [19].

У интубированных пациентов с подозрением на НП наиболее доступным способом получения материала для микробиологического исследования является **эндотрахеальная аспирация (ЭТА)**. Подобно исследованию СОМ у неинтубированных пациентов, ЭТА характеризуется ограниченной диагностической ценностью: при чувствительности, достигающей 38–82%, специфичность метода не превышает 72–85% [20]. В этой связи основное значение микробиологического исследования эндотрахеальных аспиратов состоит в исключении определенных видов возбудителей НП при отрицательных результатах исследования. Так, отсутствие *Pseudomonas* spp. в материале, полученном при ЭТА, указывает на крайне низкую вероятность синегнойной этиологии заболевания. При количественной оценке диагностически значимыми являются титры микробных тел  $\geq 10^6$  КОЕ/мл.

Роль **инвазивных диагностических методов** при обследовании пациентов с подозрением на НП остается противоречивой.

При исследовании образца, полученного при проведении **бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ)**, можно судить о микробной обсемененности большого числа альвеол ( $10^6$ ). Чувствительность и специфичность исследования образца БАЛ при титре микробных тел  $>10^4$  КОЕ/мл составляют 63–100% и 66–96% соответственно [21].

Определенной популярностью пользуется метод взятия материала из бронхов с помощью **«защипенной» щетки (ЗЩ)**, которая предотвращает контаминацию микрофлорой верхних дыхательных путей. Данный метод заключается в использовании



Таблица 4. Краткая характеристика методов получения материала для микробиологического исследования при НП

Качественные методы	Комментарии	Количественные методы	Комментарии
Культуральное исследование крови	Проводится у всех пациентов с подозрением на НП	ЭТА	Диагностически значимый титр микробных тел $>10^6$ КОЕ/мл
СОМ	Обязательная оценка качества мокроты	БАЛ	Диагностически значимый титр микробных тел $>10^4$ КОЕ/мл
ТА	Достоверность повышается при совместной оценке данных микроскопии и культурального исследования	ЗЩ	Диагностически значимый титр микробных тел $>10^3$ КОЕ/мл
Диагностический торакоцентез	Проводится при наличии плеврального выпота с толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме $>10$ мм		

«защищенного» катетера-щеточки, который выдвигается примерно на 3 см от конца бронхоскопа в нужный субсегментарный отдел бронхиального дерева. Если при этом визуализируется гнойный секрет, то щетка проворачивается в нем несколько раз; после взятия материала щетка втягивается во внутреннюю канюлю, та – в наружную, после чего катетер извлекается из внутреннего канала бронхоскопа. После очистки канюли 70% раствором этилового спирта она отрезается стерильными ножницами, помещается во флакон, содержащий 1,0 мл транспортной среды, и максимально быстро доставляется в микробиологическую лабораторию. Диагностически значимым уровнем микробной обсемененности, разделяющим колонизацию и инфекцию, является титр  $\geq 10^3$  КОЕ/мл. При этом чувствительность и специфичность метода достигают 58–86% и 71–100% соответственно [21]. Следует отметить недоступность этого метода в Российской Федерации в настоящее время.

Очевидно, что роль и место неинвазивных (СОМ, ЭТА) и инвазивных (ЗЩ, БАЛ) диагностических методов должны определяться исходя из клинической целесообразности их применения и доступности. «Конечной точкой», определяющей диагностическую ценность неинвазивных и инвазивных методов, сравнительная характеристика которых представлена в табл. 4, являются результаты лечения. В этой связи важно подчеркнуть, что в настоящее время только в одном рандомизированном исследовании получены доказательства преимуществ использования инвазивных диагностических методов (ЗЩ и БАЛ), по сравнению с неинвазивной тактикой [19].

Недавно проведенный метаанализ 4 рандомизированных контролируемых исследований, включавших 628 пациентов, в которых оценивалась ценность инвазивных методов диагностики ВАП, пока-

зал, что их использование не влияет на летальность, однако приводит к снижению частоты назначения АМП [22].

**Диагностический торакоцентез** показан только при наличии плеврального выпота с толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме не менее 10 мм, прежде всего, для дифференциальной диагностики эмпиемы плевры и парапневмонического плеврита. Исследование плевральной жидкости должно включать определение содержания белка, глюкозы, активности лактатдегидрогеназы, рН, подсчет форменных элементов крови, микроскопию мазков, окрашенных по Граму, кислотоустойчивость бактерий, культуральное исследование.

**Серологические исследования** имеют ограниченную диагностическую ценность и, как правило, при обследовании пациентов с подозрением на НП не используются. Эти тесты, имеющие эпидемиологическое значение, в части случаев могут оказаться полезными в ретроспективной диагностике, например, легионеллезной инфекции.

## Выводы

1. Адекватная микроскопия окрашенного по Граму мазка СОМ или ТА может быть использована для выбора эмпирической АБТ и увеличения диагностической ценности шкалы СРIS (**уровень доказательности II и III**).

2. Наличие «свежего» или прогрессирующего инфильтрата на рентгенограмме органов грудной клетки в сочетании с 2 из 3 клинических признаков (температура тела  $>38$  °С, лейкоцитоз/лейкопения, гнойное отделяемое из дыхательных путей) являются наиболее точными клиническими критериями для начала эмпирической АБТ (**уровень доказательности II**).

3. Повторный анализ необходимости проведе-

Таблица 5. Этиология НП [2]

Основные возбудители НП	Частота встречаемости (вид НП)	Частота встречаемости при ВАП	Частота встречаемости ПРВ
<b>Грам(-) бактерии</b>			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Часто (поздняя)	Часто	Часто
<i>Enterobacteriaceae:</i>			
<i>Escherichia coli</i>	Часто (ранняя, поздняя)	Часто	Редко
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , БЛРС(-)*	Часто (ранняя, поздняя)	Часто	Редко
<i>Klebsiella pneumoniae</i> , БЛРС(+)*	Часто (поздняя)	Варьирует	Часто
<i>Enterobacter</i> spp.	Часто (ранняя, поздняя)	Часто	Редко
<i>Serratia marcescens</i>	Часто (ранняя, поздняя)	Часто	Редко
<i>Acinetobacter</i> spp.	Варьирует (поздняя)	Варьирует	Часто
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Редко (поздняя)	Редко	Часто
<i>Burkholderia cepacia</i>	Редко (поздняя)	Редко	Часто
<i>Haemophilus influenzae</i>	Варьирует (ранняя)	Варьирует	Нет
<i>Legionella pneumophila</i>	Варьирует (поздняя)	Варьирует	Нет
<b>Грам(+) микроорганизмы</b>			
Метициллиночувствительные			
<i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	Часто (ранняя, поздняя)	Часто	Нет
Метициллинорезистентные			
<i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Часто (поздняя)	Часто	Часто
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Варьирует (ранняя)	Варьирует	Варьирует
<b>Анаэробы</b>			
	Редко (ранняя)	Редко	Нет
<b>Грибы</b>			
<i>Candida</i> spp.	Редко (поздняя)	Редко	Редко
<i>Aspergillus fumigatus</i>	Редко (поздняя)	Редко	Нет
<b>Вирусы</b>			
Цитомегаловирус	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Вирус простого герпеса	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Вирус гриппа	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Респираторно-синцитиальный вирус	Неизвестно	Неизвестно	Нет

Примечание. \* БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра

ния АБТ проводится на основании клинической оценки (в динамике) и результатов количественного исследования материала из НОДП на 3-й день терапии (или раньше, по решению лечащего врача) (**уровень доказательности II**).

4. Общая сумма баллов по модифицированной шкале CPIS  $\leq 6$  является объективным критерием для отбора группы пациентов с низким риском наличия бактериальной НП, однако требует дополнительной валидации для пациентов с ВАП (**уровень доказательности I**).

5. Количественное культуральное исследование следует проводить при исследовании образцов, полученных ЭТА, БАЛ или ЗЩ, причем каждый из этих методов имеет определенный диагностический порог, преимущества и недостатки (**уровень доказательности II**). Выбор конкретного метода зависит от доступности, стоимости и локальной экспертизы.

## IX. Этиология

НП может вызываться различными возбудителями (табл. 5) и иметь полимикробный характер [3]. НП и ВАП наиболее часто вызываются аэробными грам(-) микроорганизмами, такими как *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Acinetobacter* spp. Однако в последнее время отмечается увеличение частоты НП, вызываемых грам(+) микроорганизмами, включая метициллинорезистентные *S. aureus* (MRSA).

В некоторых ситуациях возрастает значение других микроорганизмов (табл. 6). Частота полирезистентных возбудителей НП, таких как *S. maltophilia* и *B. cepacia*, варьирует в зависимости от стационара, популяции пациентов, типа ОРИТ, что еще раз свидетельствует о необходимости проведения локального эпидемиологического

Таблица 6. Факторы риска этиологической роли некоторых возбудителей НП [2]

Клинические ситуации	Микроорганизмы
Интубация	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Acinetobacter</i> spp.
Предшествующая АБТ	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MRSA <i>Klebsiella</i> spp., <i>E. coli</i> , БЛРС(+) <i>Acinetobacter</i> spp.
Аспирация	Анаэробы

надзора за этиологией и антимикробной резистентностью.

НП, вызванная анаэробами, может быть следствием аспирации у неинтубированных пациентов, однако она редко встречается у пациентов с ВАП.

НП, вызванная несколькими возбудителями, чаще возникает у взрослых пациентов с ОРДС.

Роль *L. pneumophila* как возбудителя НП более высока у пациентов с иммунодефицитными состояниями и, в частности, после трансплантации органов.

Частота НП, вызванных вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса, является очень низкой. НП, вызванные грибами, в том числе *C. albicans*, у пациентов без иммунодефицитов практически не встречаются.

Следует подчеркнуть, что выделение некоторых микроорганизмов из мокроты или ТА скорее свидетельствует о колонизации материала, чем об их этиологической значимости. К микроорганизмам, которые не имеют этиологической значимости при НП у пациентов без иммунодефицитных состояний, относятся *Streptococcus viridans*, *Enterococcus* spp., коагулазонегативные стафилококки, *Neisseria* spp., грибы.

## Выводы

1. Большинство НП имеет полимикробную этиологию и вызывается бактериями (**уровень доказательности I**).

2. Большинство НП вызывается аэробными грам(-) бактериями (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp.) и грам(+) кокками (*S. aureus*) (**уровень доказательности II**).

3. Анаэробы, легионеллы, вирусы и грибы являются редкими возбудителями НП (**уровень доказательности II**).

4. *S. viridans*, *Enterococcus* spp., коагулазонегативные стафилококки, *Neisseria* spp. не имеют этиологической значимости при НП у пациентов без иммунодефицитных состояний (**уровень доказательности III**).

5. Распространенность полирезистентных возбудителей варьирует в зависимости от популяции пациентов, стационара, типа ОРИТ, что подчеркивает необходимость проведения локального эпидемиологического мониторинга (**уровень доказательности II**).

6. Полирезистентные возбудители чаще выделяются от пациентов с тяжелыми хроническими заболеваниями, факторами риска развития пневмонии и при поздней НП (**уровень доказательности II**).

## X. Чувствительность к антибиотикам основных возбудителей НП

При выборе АМП для эмпирической АБТ НП клиницисты должны ориентироваться на локальные данные по резистентности возбудителей в тех отделениях лечебного учреждения, где находятся пациенты с НП. Это обусловлено значительными вариациями преобладающих возбудителей и их чувствительности к антибиотикам в зависимости от профиля отделения.

Важным является периодическое обновление этих данных, так как резистентность к АМП может изменяться со временем в зависимости от структуры и частоты их использования.

Вследствие значительных вариаций в профилях резистентности не только в регионе, но и в пределах города, использование данных многоцентровых исследований резистентности основных возбудителей НП нецелесообразно.

Наиболее обоснованным представляется знание профилей резистентности основных возбудителей НП к определенным АМП в локальных условиях.

***P. aeruginosa***. Может быть резистентна ко всем имеющимся в клинической практике АМП, причем у 30–50% пациентов она развивается при проведении монотерапии.

Вследствие этого, для проведения адекватной АБТ НП, вызванной *P. aeruginosa*, следует знать резистентность к следующим АМП:

- пенициллинам с антисинегнойной активностью (например, пиперациллин);
- цефалоспорином III–IV поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидиму, цефоперазону, цефепиму), причем рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП;
- карбапенемам с антисинегнойной активностью (имипенему, меропенему), причем рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП;
- фторхинолонам с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацину, левофлоксацину);

- аминогликозидам (гентамицину, амикацину), причем рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП.

***Acinetobacter* spp.** *Acinetobacter* spp. обладает природной резистентностью ко многим АМП. Традиционно надежной активностью в отношении *Acinetobacter* spp. обладают карбапенемы (имипенем, меропенем), сульбактам-содержащие препараты (цефоперазон/сульбактам, ампициллин/сульбактам) и полимиксин В.

Для проведения адекватной терапии НП, вызванной *Acinetobacter* spp., следует знать о возможной резистентности к:

- цефалоспорином III–IV поколения (цефтриаксону, цефотаксиму, цефтазидиму или цефепиму);
- сульбактам-содержащим  $\beta$ -лактамам (цефоперазон/сульбактаму или ампициллину/сульбактаму);
- карбапенемам (имипенему или меропенему);
- фторхинолонам (ципрофлоксацину или левофлоксацину);
- аминогликозидам (гентамицину или амикацину).

***Enterobacteriaceae.*** Наличие или отсутствие выработки БЛРС этими микроорганизмами, без сомнения, наиболее значимо для адекватного выбора АМП. Несмотря на то что практически все представители семейства *Enterobacteriaceae* обладают способностью к выработке БЛРС, наиболее часто она встречается у *E. coli* и *K. pneumoniae*, которые являются одними из основных возбудителей НП.

Кроме того, следует знать о возможности резистентности представителей семейства *Enterobacteriaceae* к следующим АМП:

- ингибиторозащищенным пенициллинам (амоксциллину/клавуланату и др.);
- цефалоспорином III–IV поколения (например, цефтазидиму);
- карбапенемам (например, имипенему);
- фторхинолонам (например, цiproфлоксацину);
- аминогликозидам (гентамицину и амикацину).

Особое внимание среди *Enterobacteriaceae* следует уделять микроорганизмам, продуцирующим хромосомные бета-лактамазы (*Enterobacter* spp., *Morganella* spp.). Особенностью этой подгруппы является более высокая чувствительность к цефалоспорином IV поколения (цефепиму).

***S. aureus.*** Наиболее значимой проблемой у *S. aureus* является резистентность к метициллину, сопровождающаяся также устойчивостью ко всем  $\beta$ -лактамам. В отношении подобных штаммов практически гарантированной активностью обладают ванкомицин и линезолид, причем до сих пор в Рос-

сии нет сообщений о выделении ванкомицино- или линезолидорезистентных штаммов *S. aureus*.

Среди других препаратов важно знать чувствительность *S. aureus* к:

- фторхинолонам (например, левофлоксацину);
- антифолатам (ко-тримоксазолу).

Следует отметить, что методика определения чувствительности является очень важной для получения достоверных результатов. В 2004 г. в России были опубликованы «Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам», в которых детально описаны необходимые материалы и реагенты, а также контроль качества при определении чувствительности [23].

## **XI. Общие подходы к ведению пациентов с НП**

Все мероприятия, необходимые при ведении пациента с НП, можно подразделить на три группы:

1) диагностические исследования, направленные на:

- уточнение нозологического диагноза (исключение синдромосходных заболеваний);
- идентификацию возбудителя;
- оценку тяжести заболевания;

2) неотложное начало адекватной АБТ (после взятия материала для микробиологического исследования);

3) дополнительные мероприятия:

- профилактика эндогенного и экзогенного инфицирования;
- симптоматическая и патогенетическая терапия;
- профилактика (коррекция) полиорганной недостаточности и / или септического шока.

Во всех случаях подозрения на НП проводится тщательный сбор анамнеза для выявления факторов риска НП и наличия резистентных возбудителей.

На основании данных анамнеза, физического обследования и других методов исследования можно оценить тяжесть течения заболевания для определения места лечения пациента (ОРИТ или соматическое отделение) и тактики эмпирической АБТ.

**Критериями тяжелого течения НП** являются:

- потребность в ИВЛ;
- многодолевое поражение или деструкция легочной ткани или быстрая отрицательная динамика на рентгенограмме;
- признаки тяжелого сепсиса или шока;
- показатели артериального давления (АД) < 90 мм рт. ст. – для систолического АД и < 60 мм рт. ст. – для диастолического АД;

ШКАЛА ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ ПАЦИЕНТОВ/АРАСНЕ II

Ф.И.О. пациента: \_\_\_\_\_

Возраст (полных лет): \_\_\_\_\_

Таблица 7. Шкала клинической оценки тяжести состояния пациента АРАСНЕ II [24, 25]

Параметр	Верхняя граница отклонений					Нижняя граница отклонений				
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4	
1 Ректальная температура, °С	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9	
2 Среднее АД, мм рт. ст. (диаст. АД × 2 + систол. АД)/3	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49	
3 Частота сердечных сокращений	≥180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤39	
4 Частота дыхательных движений (ИВЛ или спонтанное)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5	
5 Оксигенация: А - aDO <sub>2</sub> или РаО <sub>2</sub> , мм рт. ст. а) *FiO <sub>2</sub> ≥0,5 регистрировать А - aDO <sub>2</sub> ** А - aDO <sub>2</sub> = (FiO <sub>2</sub> × 713) - РаСО <sub>2</sub> - РаО <sub>2</sub> б) FiO <sub>2</sub> < 0,5 регистрировать только РаО <sub>2</sub>	≥500	350-499	200-349		<200					
Только при отсутствии возможности определения газов в артериальной крови определять содержание НСО <sub>3</sub> <sup>-</sup> в венозной крови, ммоль/л	≥52	41-51,9		32-40,9	22-31,9			18-21,9	<15	
6 рН артериальной крови	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49			7,25-7,32	<7,15	
7 Na, ммоль/л	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149			120-129	≤110	
8 К, ммоль/л	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4		2,5-2,9	≤2,5	
9 Креатинин сыворотки, мкмоль/л Оценка удваивается при острой почечной недостаточности	≥309	177-308	133-176		53-132		<53			
10 Гематокрит, %	≥60		50 - 59,9	46-49,9	30-45,9			20-29,9	<20	
11 Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	≥40		20 - 39,9	15-19,9	3-14,9			1-2,9	<1	
12 Оценка комы по шкале Глазго Оценка = 15 - сумма баллов А = общая оценка физиологического состояния (сумма вышеперечисленных 12 пунктов)										
<p><b>ОБЩАЯ ОЦЕНКА</b> А = _____ баллов В = _____ баллов С = _____ баллов</p> <p>А+В+С = _____ баллов (если пациент на ИВЛ, поставьте V рядом с оценкой)</p>										
<p>*FiO<sub>2</sub> - содержание O<sub>2</sub> во вдыхаемом воздухе (за 1 принимается 100% содержание O<sub>2</sub>) ** А - aDO<sub>2</sub> - артерио-альвеолярная разница</p>										



**ПРАВИЛА ЗАПОЛНЕНИЯ И ПОДСЧЕТА РЕЗУЛЬТАТА ПО ШКАЛЕ АРАСНЕ II**

1. Заполняется на каждого пациента при поступлении в ОРИТ
2. Оценка по шкале АРАСНЕ II подсчитывается путем сложения А + В + С
3. Обведите нужную Вам цифру при заполнении разделов шкалы

**А – оценка физиологического состояния пациентов** – сумма 12 пунктов физиологической оценки, включая оценку неврологического статуса (15 минус результат по шкале Глазго)

**В – оценка возраста**

**С – оценка сопутствующих заболеваний**

**А – шкала Глазго для оценки комы**

I. Глаза открываются	Спонтанно	+4
	На обращение	+3
	На боль	+2
	Не реагируют на раздражители	+1
II. Двигательная активность	Выполняет команды	+6
	Реагирует и локализует боль	+5
	Сгибательные рефлексy	+4
	Декортикационная ригидность	+3
	Децеребрационная ригидность	+2
	Нет ответа	+1
III. Словесный ответ (самостоятельное дыхание)	Ориентируется и может отвечать на вопросы	+5
	Дезориентирован, но может отвечать на вопросы	+4
	Отдельные слова	+3
	Нечленораздельные звуки	+2
	Не реагирует	+1
Если пациент находится на ИВЛ, то отметьте знак V в пункте III и рядом с заключительной оценкой по шкале АРАСНЕ		V
	Сумма баллов по шкале Глазго	
	15 – сумма баллов по шкале Глазго	

**В – оценка возраста**

Возраст	Оценка
< 44	0
45–54	2
55–64	3
65–74	5
≥75	6

**С – оценка сопутствующих заболеваний**

Если у пациента имеется сопутствующее заболевание с тяжелым нарушением функции или иммунодефицитное состояние, поставьте следующую оценку:

- а) для неоперированных пациентов или оперированных по экстренным показаниям: **5**
- б) для оперированных в плановом порядке: **2**

**Под сопутствующим заболеванием следует понимать:**

У пациента должны быть признаки органной (хотя бы одной из перечисленных ниже систем) или иммунологической недостаточности до поступления в стационар и подтверждаться следующими критериями:

- 1 Печень.** Например: объективные признаки цирроза и симптомы портальной гипертензии; кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта; печеночная недостаточность, энцефалопатия/кома в анамнезе.
- 2 Сердечно-сосудистая система.** Сердечная недостаточность IV класса по классификации NYHA: дискомфорт при любой физической нагрузке и наличие признаков сердечной недостаточности в покое.
- 3 Дыхательная система.** Хронические рестриктивные, обструктивные или сосудистые заболевания, приведшие к тяжелым ограничениям, например, пациент не может подниматься по лестнице или выполнять домашнюю работу; хроническая гипоксия, гиперкапния, полицитемия, легочная гипертензия (>40 мм.рт.ст), необходимость в ИВЛ.
- 4 Почки.** Пациенты, которым постоянно проводится диализ.
- 5 Иммунная система.** Пациенты, получающие лечение, которое снижает резистентность организма к инфекции, например: иммуносупрессия вследствие химиотерапии, лучевой терапии, длительного курса стероидов или недавнего приема высоких доз стероидов; наличие заболеваний, снижающих резистентность организма к инфекциям (лейкоз, лимфома, ВИЧ-инфекция).

- признаки острой почечной недостаточности (диурез менее 20 мл/ч и/или креатинин крови >177 мкмоль/л и/или потребность в гемодиализе);
- потребность в вазопрессорах более 4 ч;
- ОРДС;
- выраженная гипоксемия  $PaO_2 < 60$  мм рт.ст.,  $SaO_2 < 90\%$  или  $PaO_2/FiO_2 \leq 240$ );
- нарушение сознания.

Для оценки тяжести пневмонии и прогноза возможно также использование шкалы CPIS (см. выше) или APACHE II (табл. 7).

Если НП расценена как тяжелая, лечение пациентов целесообразно проводить в ОРИТ. При уточнении нозологического диагноза НП следует **НЕМЕДЛЕННО** начать эмпирическую антибактериальную терапию, так как отсрочка в назначении адекватного лечения сопровождается достоверным ухудшением прогноза и повышением летальности [26–29]. До первого введения АМП необходимо взять материал для микробиологического исследования.

Диагностические мероприятия в процессе лечения НП будут определяться исходной степенью тяжести, динамикой состояния пациента в процессе лечения, наличием сопутствующей патологии.

Общий анализ крови (гемоглобин, гематокрит, лейкоциты, формула, тромбоциты) выполняется регулярно с интервалом 2–4 дня; биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, АСТ, АЛТ, альбумин и др.) при тяжелом течении НП – с интервалом 2–3 дня или по мере необходимости, при нетяжелом течении – через 5–7 дней в случае изменений в первом из анализов. Важным показателем для оценки динамики НП является исследование газов артериальной крови или пульсоксиметрия, которые при тяжелой НП следует проводить ежедневно.

Повторное проведение микробиологического исследования мокроты у пациентов вне ОРИТ нецелесообразно. В случае неэффективности АБТ показано выполнение ЭТА или БАЛ.

Проведение повторной рентгенографии органов грудной клетки показано в случае ухудшения состояния или неэффективности АБТ по решению лечащего врача. В том случае, если лечение оказалось эффективным, контрольное рентгенологическое исследование проводится через 2–3 недели. Специальные методы исследования (томография, компьютерная томография, ультразвуковое исследование) используются для исключения кавитации и плеврального выпота.

В связи с отсутствием аргументированных доказательств, полученных в контролируемых исследованиях, нет необходимости использования в терапии НП иммуномодуляторов (Т-активин, тималин, тимоген, ронколейкин, вобэнзим), ингибиторов

протеаз, синтетических эндорфинов (даларгин), актовегина, цитохрома С, иммуноглобулинов для подкожного и внутримышечного введения.

## **XII. Антибактериальная терапия НП**

Исследования, выполненные в последние годы, позволили определить два важнейших правила, которые следует соблюдать при лечении пациентов с НП [30]:

- 1) обеспечение адекватной АБТ;
- 2) сокращение нерационального и избыточного применения АМП у данной категории пациентов.

Для выполнения первого из указанных правил необходимо своевременное выявление пациентов с НП и незамедлительное назначение им эмпирической АБТ, которая предположительно должна быть эффективной в данной клинической ситуации на основании сведений о наиболее вероятных возбудителях инфекции и локальных данных о профиле их резистентности к АМП.

На сегодняшний день является несомненным, что ключевым моментом, во многом определяющим исход лечения пациента с НП, является **незамедлительное назначение эффективной эмпирической АБТ**. Результаты многочисленных клинических исследований достоверно свидетельствуют, что при неадекватном выборе стартового режима АБТ, изменения его в процессе лечения уже не могут благоприятно повлиять на показатели летальности у пациентов с НП [24–27].

Для реализации второго правила АБТ в последние годы был предложен целый ряд различных подходов, таких как: улучшение качества диагностики НП и отказ от проведения АБТ при сомнительном диагнозе НП; административные ограничения на назначения антибиотиков, что позволяет уменьшить неоправданно частое применение некоторых высокоэффективных препаратов; тактика деэскалации терапии (смена режима АБТ широкого спектра на более узкий); сокращение общей длительности курса АБТ на основании регулярного контроля за состоянием пациента и результатов микробиологического исследования [28].

### **Краткая характеристика антибиотиков для лечения НП**

**Пенициллины.** Из пенициллинов в настоящее время нет препаратов, обладающих достаточной активностью против основных возбудителей НП. Антистафилококковые пенициллины (например, оксациллин) обладают клинически значимой активностью только в отношении *Staphylococcus* spp., однако во многих ОРИТ отмечается высокая частота выделения MRSA, резистентных ко всем  $\beta$ -лактам

мам и ко многим другим классам АМП (так называемые полирезистентные стафилококки).

**Ингибиторозащищенные пенициллины.** Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам, тикарциллин/клавуланат и пиперациллин/тазобактам. Эти препараты активны как против пневмококков, так и пенициллинорезистентных *S. aureus*. Кроме этого, они активны и против анаэробов, что следует учитывать в тех случаях, когда нельзя исключить аспирационный синдром.

Несомненным достоинством ампициллина/сульбактама является активность против *Acinetobacter* spp., что обусловлено антимикробной активностью сульбактама в отношении данного микроорганизма.

Тикарциллин/клавуланат активен в отношении *P. aeruginosa*, *S. maltophilia* и некоторых штаммов *B. cepacia*.

Пиперациллин/тазобактам, кроме высокой активности против *P. aeruginosa*, является самым активным препаратом этой группы в отношении *Enterobacter* spp.

**Микробиологические ограничения:** все ингибиторозащищенные пенициллины не действуют на MRSA, *Legionella* spp. Они обладают активностью *in vitro* в отношении БЛРС-продуцирующих грам(-) бактерий, однако нет достоверных данных об их клинической эффективности.

**Цефалоспорины.** Из цефалоспоринов при лечении НП используются только препараты III-IV поколений. Эти антибиотики с практической точки зрения целесообразно разделить на две подгруппы в зависимости от наличия или отсутствия антисинегной активности. Цефотаксим и цефтриаксон такой активностью не обладают, в отличие от цефтазидима, цефоперазона и цефепима. По антисинегной активности последние можно расположить следующим образом: цефоперазон < цефтазидим = цефепим. К достоинствам последнего следует отнести его более высокую активность в отношении *Staphylococcus* spp., *Enterobacter* spp., *Citrobacter* spp., *Morganella* spp. и *Serratia* spp., по сравнению с цефалоспоридами III поколения, что следует принимать во внимание в стационарах с преобладанием этих возбудителей.

Микробиологические ограничения: не действуют на MRSA, на БЛРС-продуцирующие грам(-) бактерии. Наибольшей активностью *in vitro* в отношении БЛРС-продуцирующих микроорганизмов обладает цефепим, однако клиническое значение этого феномена остается неясным. Кроме того, цефалоспорины неактивны против *Legionella* spp.

**Ингибиторозащищенные цефалоспорины.** Данная группа представлена только одним препаратом – цефоперазоном/сульбактамом, который

имеет более широкий спектр активности, чем цефоперазон и другие цефалоспорины. *In vitro* он действует на многие БЛРС-продуцирующие микроорганизмы, анаэробы, *Acinetobacter* spp. (за счет сульбактама).

**Карбапенемы.** В России из препаратов данной группы при лечении НП используются имипенем и меропенем. С практической точки зрения важнейшее значение имеет активность этих препаратов в отношении БЛРС-продуцирующих микроорганизмов семейства *Enterobacteriaceae*. Кроме того, они активны в отношении *Acinetobacter* spp., *P. aeruginosa* и анаэробов. Их нельзя применять совместно с другими  $\beta$ -лактамами, но можно комбинировать с фторхинолонами, амикацином, линезолидом.

Новым препаратом этой группы является эртапенем, преимуществом которого является возможность однократного применения. Следует помнить, что он не обладает клинически значимой активностью в отношении *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.

Микробиологические ограничения: не действуют на MRSA и *Legionella* spp.

**Другие  $\beta$ -лактамы.** Из других  $\beta$ -лактамов может применяться азтреонам, обладающий активностью только против грам(-) бактерий, включая *P. aeruginosa*. Следует помнить, что он, как пенициллины и цефалоспорины, разрушается БЛРС.

**Аминогликозиды.** Из аминогликозидов наиболее важным препаратом является амикацин. Это связано с тем, что в России грам(-) бактерии в большинстве случаев обладают перекрестной резистентностью к гентамицину, тобрамицину и нетилмицину, за исключением амикацина.

В последнее время значение аминогликозидов существенно снизилось не только из-за роста резистентности к ним основных возбудителей, но также в результате появления данных, свидетельствующих о том, что применение препаратов этой группы не приводит к повышению эффективности терапии [31, 32]. Кроме того, аминогликозиды достаточно сложно дозировать (доза рассчитывается в мг/кг, с учетом массы тела, функции почек и пр.), требуется проведение терапевтического лекарственного мониторинга, который недоступен большинству лабораторий. Следует помнить, что всю суточную дозу аминогликозидов можно вводить однократно внутривенно капельно, что снижает риск проявления ото- и нефротоксичности.

**Фторхинолоны.** Среди препаратов этой группы наиболее широкое распространение получили цiproфлоксацин и левофлоксацин, которые обладают хорошей активностью против грам(-) аэробных бактерий, *P. aeruginosa*, *Staphylococcus* spp. (за исключением MRSA), *Legionella* spp., причем лево-

флуксацин более активен, чем ципрофлоксацин, в отношении *Staphylococcus* spp., *S. pneumoniae*, *Chlamydia* spp., *Chlamydothrix* spp. и *Mycoplasma* spp. Самым активным в отношении *S. pneumoniae* и *Staphylococcus* spp. среди фторхинолонов является моксифлоксацин, однако он не обладает клинически значимой активностью в отношении *P. aeruginosa*.

**Макролиды.** Значение этих препаратов при лечении НП невелико: они могут использоваться только при доказанной «атипичной» (легионеллезной) этиологии заболевания в качестве одного из компонентов комбинированной терапии. Однако и эта сфера их применения сокращается в результате использования в клинической практике фторхинолонов, спектр активности которых включает как типичных, так и «атипичных» возбудителей.

**Ванкомицин.** Ванкомицин обладает доказанной активностью в отношении MRSA. Единичные ванкомицинорезистентные *S. aureus* описаны в США, однако в России выделение подобных штаммов *S. aureus* неизвестно.

**Оксазолидиноны.** Из препаратов нового класса оксазолидинонов в клинической практике в настоящее время используется линезолид, основное клиническое значение которого заключается в активности в отношении полирезистентных грам(+) микроорганизмов, включая MRSA и ванкомицинорезистентные *Enterococcus* spp. (VRE). Преимуществом этого препарата является наличие парентеральной и пероральной лекарственных форм, причем биодоступность последней составляет около 100%.

**Препараты других групп.** Основное значение ко-тримоксазола заключается в его активности в отношении *S. maltophilia*, обладающей природной полирезистентностью, включая карбапенемы. Кроме этого, данный препарат иногда обладает активностью в отношении MRSA, но его назначение в случае инфекции, вызванной этим возбудителем, возможно только после подтверждения чувствительности *in vitro*.

Значение полимиксина В определяется его уникальной активностью в отношении полирезистентных штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. Однако проблемой его применения являются ото- и нефротоксичность, а также отсутствие доказательных данных по клинической эффективности при НП. В настоящее время также идут работы по оптимизации режима дозирования и разработке критериев чувствительности к полимиксину В.

### Комбинированная терапия

До настоящего времени остается открытым вопрос о необходимости назначения комбинирован-

ной терапии при НП. С одной стороны, появление препаратов ультраширокого спектра действия (например, карбапенемов), обладающих активностью в отношении большинства возбудителей НП, а также данные об отсутствии повышения эффективности терапии при использовании комбинации АМП [29, 30], свидетельствуют в пользу монотерапии. С другой стороны, уменьшение риска развития резистентности, например, у штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. при проведении комбинированной АБТ, теоретическая возможность синергизма между некоторыми АМП (например, цефалоспорины и аминогликозидами), указывают на потенциальные преимущества использования комбинаций.

Наиболее обоснованным представляется следующий подход к назначению АБТ в зависимости от сроков развития НП. При ранней НП, развившейся у пациентов без факторов риска, рекомендуется проведение монотерапии. При поздней НП или НП, развившейся у пациентов с факторами риска (находящихся в домах престарелых, отделениях гемодиализа), использование комбинации АМП является более оправданным, по крайней мере, до идентификации возбудителя и определения его чувствительности. При этом, например, при использовании аминогликозидов, их применение может быть прекращено через 5–7 дней у пациентов с клинической эффективностью лечения.

Предлагаемые схемы эмпирической АБТ представлены в табл. 8 и 9.

### Пути введения

Выбор пути введения определяется тяжестью состояния пациента, фармакодинамическими и фармакокинетическими особенностями препаратов. Некоторые АМП хорошо проникают в легочную ткань, достигая высоких концентраций (например, фторхинолоны и линезолид), другие (например, ванкомицин) – плохо. Следует также помнить, что эффективность некоторых АМП (например,  $\beta$ -лактамов) зависит от длительности поддержания их концентрации в очаге инфекции выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении возбудителя, что требует частого введения или назначения их в виде постоянной инфузии. Эффективность других АМП (например, фторхинолонов и аминогликозидов) зависит от их концентрации в очаге инфекции, т.е. назначение этих препаратов в высоких дозах приводит к повышению эффективности терапии. Кроме того, при однократном введении правильно рассчитанной суточной дозы аминогликозидов (с учетом должной массы тела пациента и функции почек) повышается

Таблица 8. Эмпирическая АБТ ранней ( $\leq 5$  дней) НП любой степени тяжести у пациентов без факторов риска наличия ПРВ [2]

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>S. pneumoniae</i></li> <li>• <i>H. influenzae</i></li> <li>• <i>S. aureus</i></li> <li>• Энтеробактерии                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>E. coli</i></li> <li>– <i>K. pneumoniae</i></li> <li>– <i>Enterobacter</i> spp.</li> <li>– <i>Proteus</i> spp.</li> <li>– <i>S. marcescens</i></li> </ul> </li> </ul>	Цефалоспорин без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим) <b>или</b> $\beta$ -лактамы без антисинегнойной активности (амоксциллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам) <b>или</b> левофлоксацин, моксифлоксацин, цiproфлоксацин <b>или</b> карбапенем без антисинегнойной активности (эртапенем)

Таблица 9. Эмпирическая АБТ поздней ( $>5$  дней) НП любой степени тяжести или НП у пациентов с факторами риска наличия ПРВ [2]

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>P. aeruginosa</i></li> <li>• <i>K. pneumoniae</i>, БЛРС(+)*</li> <li>• <i>Acinetobacter</i> spp. *</li> <li>• <i>L. pneumophila</i> **</li> </ul>	Цефалоспорин с антисинегнойной активностью (цефепим, цефтазидим, цефоперазон) <b>или</b> карбапенем с антисинегнойной активностью (имипенем, меропенем) <b>или</b> $\beta$ -лактамы с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат) <b>плюс</b> фторхинолон с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин или левофлоксацин) <b>или</b> амикацин <b>плюс</b> линезолид или ванкомицин
Метициллинорезистентный <i>S. aureus</i> (MRSA)	

**Примечание.** \* При наличии БЛРС-продуцирующего штамма (например, *K. pneumoniae*) или подозрении на *Acinetobacter* spp. оптимальным выбором является карбапенем. Также может быть назначен цефоперазон/сульбактам. \*\* При подозрении на *L. pneumophila* в качестве одного из компонентов терапии предпочтение следует отдавать фторхинолону (а не аминогликозиду).

не только их эффективность, но и безопасность. Дозы препаратов, используемые для терапии НП, представлены в табл. 10.

В начале лечения большинство пациентов с НП должны получать АМП внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клинической эффективностью терапии и без нарушения функции ЖКТ возможно пероральное назначение препаратов, обладающих хорошей биодоступностью (например, фторхинолонов и линезолида), т. е. проведение «ступенчатой» терапии.

Перспективным подходом также является назначение  $\beta$ -лактамов методом постоянной инфузии, что имеет определенные фармакокинетические, экономические и, возможно, клинические преимущества перед традиционным интермиттирующим введением.

В последние годы также появляются данные об аэрозольном пути введения некоторых препаратов, в частности аминогликозидов и полимиксина В. Несмотря на теоретические преимущества подобного подхода (более высокие концентрации в легочной ткани и очень низкие в крови) и отдельные сообщения об активности в отношении полирезистентных *P. aeruginosa* (для полимиксина В), требуется получение более достоверных доказательств возможности широкого клинического применения данного пути введения.

### Длительность терапии

Традиционно рекомендуемая длительность терапии НП составляла 14–21 день. В то же время было показано, что при ВАП значительное клиническое улучшение наблюдалось в течение первых



Таблица 10. Дозы внутривенных АМП для эмпирической терапии НП (включая позднюю ВАП или при наличии факторов риска ПРВ) у взрослых с нормальной функцией почек и печени

АМП	Схема введения
Цефалоспорины без антисинегнойной активности	
Цефотаксим	1–2 г 3 раза в сутки
Цефтриаксон	1–2 г 1 раз в сутки
Цефалоспорины с антисинегнойной активностью	
Цефепим	2 г 2–3 раза в сутки
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Цефоперазон	2–3 г 2–3 раза в сутки
Карбапенемы	
Имипенем	0,5 г 4 раза в сутки или 1 г 3 раза в сутки
Меропенем	1 г 3 раза в сутки
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки
Ингибиторозащищенные $\beta$ -лактамы	
Амоксициллин/клавуланат	1,2 г 3–4 раза в сутки
Ампициллин/сульбактам	1,5 г 3–4 раза в сутки
Пиперациллин/тазобактам	2,25–4,5 г 3–4 раза в сутки
Тикарциллин/клавуланат	3,1 г 3–4 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	2–4 г 2–3 раза в сутки
Другие $\beta$ -лактамы	
Азтреонам	1–2 г 3–4 раза в сутки
Аминогликозиды	
Гентамицин	5 мг/кг в сутки*
Амикацин	15–20 мг/кг в сутки*
Фторхинолоны без антисинегнойной активности	
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки
Фторхинолоны с антисинегнойной активностью	
Ципрофлоксацин	600 мг 2 раза в сутки или 400 мг 3 раза в сутки
Левифлоксацин	500–750 мг 1 раз в сутки
Препараты с активностью против MRSA	
Ванкомицин	15 мг/кг 2 раза в сутки **
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки

**Примечание.** \* Минимальные (перед введением следующей дозы) концентрации в крови гентамицина и амикацина должны быть соответственно, <1 мкг/мл и <4–5 мкг/мл, \*\* ванкомицина – 15–20 мкг/мл

6 дней терапии, а увеличение ее длительности до 14 дней приводило к колонизации *P. aeruginosa* и микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae* [33].

В исследовании, проведенном с использованием оценки состояния пациентов с ВАП по шкале CPIS в динамике, при назначении адекватной терапии заметное улучшение наблюдалось к 3–5 дню терапии, что было подтверждено соответствующими изменениями показателя  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , достоверно лучшими, чем в группе пациентов с неэффективностью терапии [34, 35].

Возможность сокращения длительности терапии НП подтверждается и результатами многоцен-

трового рандомизированного контролируемого исследования, показывающими, что назначение адекватной эмпирической терапии в течение 8 и 15 дней у пациентов с ВАП приводило к одинаковой эффективности лечения [36].

В одном из недавно завершенных рандомизированных контролируемых исследований за счет внедрения тактики быстрой (через 48 ч) отмены антибиотиков у пациентов с ВАП при разрешении клинических симптомов инфекционного поражения легких удалось сократить длительность лечения до 5,8 дней при пневмонии, вызванной грам(–) бактериями, даже несмотря на выделение резистентных штаммов этих микроорганизмов [37].

Таблица 11. Выбор АМП для лечения НП установленной этиологии

Микроорганизм	Препараты выбора	Альтернативная терапия
<i>E. coli</i> , БЛРС(-)	ЦС III–IV поколения или ИЗП или ФХ	Карбапенемы
<i>E. coli</i> , БЛРС(+)	Карбапенемы	ФХ или цефоперазон/сульбактам ± АГ
<i>K. pneumoniae</i> , БЛРС(-)	ЦС III–IV поколения или ИЗП или ФХ	Карбапенемы ± АГ
<i>K. pneumoniae</i> , БЛРС(+)	Карбапенемы	ФХ или цефоперазон/сульбактам ± АГ
<i>Enterobacter</i> spp. <i>Morganella</i> spp. <i>Serratia</i> spp.	Цефепим	Карбапенемы ± АГ ФХ ± АГ
<i>P. aeruginosa</i>	Цефепим или цефтазидим или цефоперазон ± АГ или ципрофлоксацин или левофлоксацин	Ципрофлоксацин или левофлоксацин или карбапенемы ± АГ
<i>Acinetobacter</i> spp.	Цефоперазон/сульбактам или карбапенемы ± АГ	Цефепим или цефтазидим или ФХ ± АГ
<i>S. maltophilia</i>	Ко-тримоксазол	Тикарциллин/клавуланат
Метициллиночувствительный <i>S. aureus</i> (MSSA)	Оксациллин или цефазолин или амоксициллин/клавуланат	ФХ или клиндамицин
Метициллинорезистентный <i>S. aureus</i> (MRSA)	Линезолид	Ванкомицин или ко-тримоксазол + рифампицин или ФХ
<i>S. pneumoniae</i>	Цефотаксим или цефтриаксон или цефепим	Левофлоксацин или моксифлоксацин или амоксициллин/клавуланат
<i>Legionella</i> spp.	Ципрофлоксацин или левофлоксацин или моксифлоксацин	Эритромицин + рифампицин

**Примечание.** АГ – аминогликозиды; БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра; ИЗП – ингибиторозащищенные пенициллины; ФХ – фторхинолоны; ЦС – цефалоспорины.

### Оценка эффективности терапии

Клиническая оценка эффективности базируется на динамике таких показателей, как лихорадка, количество и характер мокроты, лейкоцитоз или лейкопения, оксигенация крови, рентгенологическая картина, данные оценки состояния других органов и систем. Клиническое улучшение обычно отмечается через 48–72 ч после начала терапии, поэтому стартовую терапию НП в течение этого периода в большинстве случаев менять не следует. Исключения составляют случаи прогрессирующего ухудшения состояния или получение результатов микробиологического исследования, требующих изменения АБТ.

Рентгенография органов грудной клетки имеет ограниченную ценность при оценке динамики тяжелой НП, так как при этом часто отмечается первоначальное рентгенологическое ухудшение, особенно у пациентов с бактериемией или инфекцией, вызванной высоковирулентными микроорганизмами. Кроме этого, у пожилых пациентов и лиц с сопутствующими заболеваниями (например, ХОБЛ) рентгенологическое разрешение значительно отстает от клинического улучшения.

Прогностически неблагоприятными рентгенологическими признаками являются: поражение новых долей легкого, увеличение размера инфильтрата более чем на 50% в течение ближайших 48 ч, появление очагов деструкции, наличие большого плеврального выпота.

Существенную помощь в клинической оценке динамики состояния пациента с НП может оказать использование шкалы CPIS [17].

### Коррекция антибиотикотерапии

При клинической неэффективности лечения НП или после получения результатов микробиологического исследования может потребоваться коррекция эмпирической АБТ.

Препараты и их комбинации, рекомендуемые для направленной терапии НП, вызванной наиболее частыми возбудителями, представлены в табл. 11.

Однако, микробиологические критерии, указывающие на необходимость изменения терапии, четко не определены. Следует помнить, что проводимая терапия должна меняться только в том случае, если не отмечается клинического улучшения состояния пациента.

## Деэскалация терапии

АБТ может быть изменена на антибиотики более узкого спектра, если не выделены возбудители, против которых была направлена эмпирическая терапия (например, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), или в том случае, если выделенный возбудитель чувствителен к препаратам с более узким спектром активности (например, при эмпирическом назначении карбапенема выделена *E. coli*, чувствительная к амоксициллину/клавуланату).

Подобная тактика, получившая название деэскалации терапии, в настоящее время является общепризнанной при лечении различного рода инфекций, в том числе НП [38]. Основным затруднением в данном случае является скорость получения результатов бактериологического исследования и оценка этиологической роли микроорганизмов, выделенных из нестерильных локусов (мокрота, эндотрахеальный аспират и пр.).

Деэскалация терапии на основании результатов количественного микробиологического исследования эндотрахеального аспирата или материала, полученного при бронхоскопии (БАЛ или с использованием ЗЩ), оказалась возможной в 31,4% случаев, причем способ получения материала не оказывал влияния на возможность смены АБТ [39].

Деэскалация терапии во многом определяется таксономической структурой возбудителей НП и их резистентностью. Так, деэскалацию удалось провести только в 2,7% случаях при выделении из респираторных образцов грам(–) неферментирующих бактерий (таких как *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.) и в 49,3% – при обнаружении других возбудителей [39].

Другим вариантом деэскалации терапии является назначение пациентам с поздней НП, с факторами риска наличия ПРВ и с ВАП стартовой комбинированной терапии, включающей три АМП, перекрывающих широкий спектр наиболее вероятных возбудителей. В последующем, на основании предварительных микробиологических данных проводится отмена отдельных препаратов. Так, при введении подобной тактики у пациентов с ВАП удалось в течение первых 48 ч терапии провести отмену одного препарата – у 36,5% и двух – у 61,5% пациентов. При этом такая высокая частота деэскалации АБТ была достигнута, несмотря на то, что в 25% случаев были выделены штаммы *P. aeruginosa* и в 15,4% – MRSA, и не привела к ухудшению результатов лечения (в сравнении с историческим контролем). В данном исследовании также удалось добиться сокращения длительности терапии до 8,6 дней (в контрольной группе – 14,8 дней) [40].

Однако предварительный анализ данных исследования ALARM, в котором отслеживались все случаи изменения АБТ при лечении пациентов с ВАП, привел к менее оптимистичным результатам [41]. Оказалось, что в целом деэскалация терапии проводилась нечасто – менее чем в 20% случаев. Эскалация (т. е. «усиление» терапии, расширение ее спектра) была отмечена почти с такой же частотой – в 15% случаев. Возможно, это связано с тем, что в данном исследовании наиболее часто ВАП была вызвана *P. aeruginosa*, что было также основной причиной эскалации режима терапии. Следует отметить, что в группе пациентов, которым потребовалась эскалация режима терапии, летальность составила почти 50%, в сравнении с 16% среди пациентов, у которых была проведена деэскалация ( $p=0,001$ ) [41]. Это является еще одним косвенным подтверждением необходимости начинать эмпирическую терапию ВАП с режима, перекрывающего широкий спектр наиболее вероятных возбудителей.

Проблемой проведения деэскалационной терапии в России являются сложности с достоверным определением чувствительности к АМП в микробиологических лабораториях. Возможность использования этого метода оптимизации АБТ определяется наличием в структуре лечебного учреждения лаборатории, регулярно проводящей внутренний контроль и участвующей в программах внешней оценки качества.

Учитывая объективные трудности дифференциальной диагностики при обнаружении инфильтративных изменений в легких, особенно у пациентов ОРИТ, а также бесспорную важность раннего назначения адекватной АБТ в случае НП, в рандомизированном клиническом исследовании был предложен рациональный практический подход к назначению АМП у данного контингента пациентов. Путем исходной оценки состояния пациентов по шкале CPIS ( $\leq 6$  баллов) была выделена группа пациентов с низкой вероятностью ВАП. Результаты лечения оказались одинаковыми при назначении антибиотиков коротким курсом (в течение 3 дней) и при проведении «классического» курса терапии антибиотиками в течение 10–21 дней, причем, в первой группе частота суперинфекций ПРВ была достоверно ниже [33]. Подобный подход позволяет существенно сократить затраты на АМП и уменьшить риск возникновения резистентности.

Таким образом, клиническая оценка состояния пациента в динамике является основным критерием для решения вопроса о необходимости/возможности изменения или прекращения АБТ (рис. 2) [3].

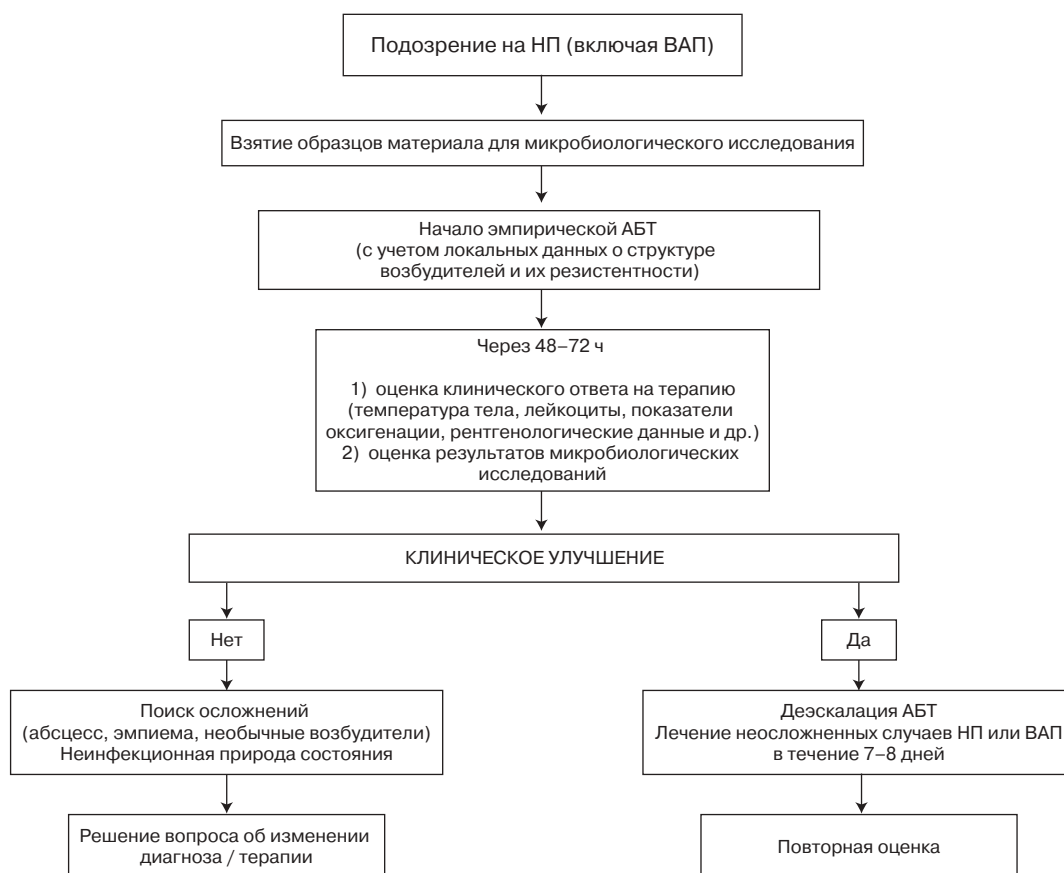


Рис. 2. Тактика ведения пациента с подозрением на НП (включая ВАП) [3]

### Исходы НП

Исход терапии НП может определяться по клиническим и микробиологическим критериям. С клинической точки зрения может отмечаться улучшение, разрешение, замедленное разрешение, рецидив, неэффективность терапии и летальный исход.

Исход лечения НП с микробиологическими позициями оценивается по результатам микробиологического исследования образцов клинического материала, полученных из дыхательных путей.

Используются следующие категории оценки: эрадикация, суперинфекция (появление нового возбудителя), рецидив (элиминация с последующим появлением первоначального возбудителя) или персистенция.

### Выводы

1. При подозрении на НП следует **немедленно начать адекватную эмпирическую АБТ**, так как отсрочка в назначении адекватного лечения сопровождается ухудшением прогноза (*уровень доказательности I и II*).

2. Для обеспечения максимальной эффективнос-

ти эмпирической терапии пациентов с тяжелой НП критически важным является использование АМП в адекватных дозах (*степень доказательности I и II*).

3. Для эмпирической терапии НП АМП должны назначаться, как правило, внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клиническим улучшением и нормальной функцией ЖКТ возможен переход на пероральную терапию с использованием антибиотиков с хорошей биодоступностью (*уровень доказательности II и III*).

4. Использование аэрозольного пути введения не повышает эффективности терапии ВАП, однако он может применяться в качестве дополнительной терапии у пациентов с НП, вызванной полирезистентными грам(-) микроорганизмами, и при неэффективности системной АБТ (*уровень доказательности I и II*).

5. Рекомендуется использование комбинированной терапии у пациентов с высокой вероятностью НП, вызванной ПРВ. Однако, недостаточно данных по преимуществам данного подхода перед монотерапией (за исключением повышения вероятности адекватности эмпирической терапии) (*уровень доказательности II и III*).

6. Возможно использование отдельных АМП в виде монотерапии у пациентов с тяжелой НП и ВАП и низкой вероятностью ПРВ. Пациенты с вероятностью НП, вызванной ПРВ, эмпирически должны получать комбинированную терапию до получения результатов микробиологических исследований (*уровень доказательности I и II*).

7. При эффективной эмпирической АБТ ее длительность может быть сокращена до 7 дней (*уровень доказательности I и II*).

8. В случае использования аминогликозидов для эмпирической терапии их применение может быть прекращено через 5–7 дней у пациентов с клинической эффективностью лечения (*уровень доказательности II и III*).

9. При клинической эффективности лечения и получении микробиологических данных об этиологии инфекции у пациента и чувствительности выделенных возбудителей возможна деэскалация АБТ (*уровень доказательности II*).

### **XIII. Профилактика НП**

Принимая во внимание факторы риска и патогенез НП, очевидно, что профилактика должна включать в себя комплекс взаимосвязанных мероприятий организационного, технического и медицинского характера, усиливающих антиинфекционную защиту самого пациента и снижающих вероятность контаминации и инфицирования.

При этом относительно простые подходы и манипуляции способны существенно уменьшить риск развития НП.

Некоторые основные мероприятия, направленные на предупреждение модифицируемых факторов риска с целью профилактики возникновения НП, имеющие наиболее высокую степень обоснованности, приведены ниже [3, 44].

#### **1. Общие рекомендации**

- Строгое выполнение мероприятий по инфекционному контролю, обучение персонала и соблюдение правил дезинфекции рук с использованием спиртосодержащих антисептиков для уменьшения риска перекрестного инфицирования.

- Эпидемиологический надзор за инфекциями в ОРИТ для выявления и оценки распространенности полирезистентных возбудителей, а также своевременное и регулярное информирование клиницистов о полученных данных. Для контроля распространенности НП следует ориентироваться на стандартизованные показатели и рассчитывать ее на 100 койко-дней или на 1000 дней ИВЛ.

- Обеспечение адекватного количества персонала в ОРИТ для повышения качества инфекционно-

го контроля, снижения риска развития нозокомиальных инфекций и уменьшения продолжительности госпитализации.

- Придание приподнятого положения (30–45°) головному концу кровати пациента, особенно при проведении энтерального питания [42, 43].

- Энтеральное питание является более предпочтительным, чем парентеральное, так как позволяет уменьшить риск развития осложнений, связанных с центральным венозным катетером, и предупредить атрофию слизистой оболочки кишечника, которая может повышать риск инфекции.

- Тщательное наблюдение, ограниченное использование и своевременное удаление всех инвазивных устройств.

- Эффективная программа контроля за применением АМП, основанная на локальных микробиологических и эпидемиологических данных, направленная на уменьшение селективного давления АБТ и снижение риска колонизации и инфекции полирезистентными микроорганизмами.

#### **2. Рекомендации по проведению интубации и ИВЛ**

- Исключение случаев необоснованной интубации.

- Неинвазивная вентиляция с положительным давлением с использованием лицевой маски или шлема может с успехом использоваться у некоторых пациентов с ХОБЛ и застойной сердечной недостаточностью.

- Оротрахеальная интубация является более предпочтительной, чем назотрахеальная, с точки зрения предупреждения нозокомиального синусита и снижения риска возникновения ВАП (хотя прямая связь пока не доказана).

- Давление в манжете интубационной трубки должно быть выше 20 см вод.ст.

- У пациентов с ОРДС при проведении ИВЛ желательно использовать *дыхательный объем* (ДО), не превышающий 6 мл/кг, позволяющий избежать дополнительного повреждения легких.

- Уменьшение длительности интубации и механической вентиляции, используя протоколы по оптимизации использования седативных средств и быстрому отказу от ИВЛ.

- Постоянная аспирация секрета из подвязочного пространства.

#### **3. Рекомендации по оборудованию для респираторной терапии**

- Надлежащая дезинфекция и стерилизация оборудования для проведения респираторной терапии и бронхоскопов для уменьшения перекрестного инфицирования.



Таблица 12. Наиболее распространенные диагностические ошибки

Ошибки	Комментарий
Неправильная интерпретация очагово-инфильтративных изменений в легких на рентгенограмме	Возможными неинфекционными причинами являются: новообразования, тромбоэмболия легочной артерии и инфаркт легкого, застойная сердечная недостаточность, ОРДС, ателектаз, лекарственная пневмопатия. Определяющим моментом в дифференциации этих заболеваний/патологических состояний служит оценка динамики клинико-лабораторных признаков, общего состояния пациента и микробиологическая диагностика. Для объективизации оценки клинических, лабораторных и рентгенологических данных у пациентов с подозрением на ВАП целесообразно использовать шкалу CPIS (см. табл. 3).
Неверная оценка результатов микробиологического исследования	Отсутствие микроскопической оценки качества мокроты с окраской по Граму. Неправильная интерпретация результатов микробиологического исследования крови. Диагностическая значимость выделенных микроорганизмов должна определяться их концентрацией и способом забора материала (ЭТА – $\geq 10^6$ КОЕ/мл; БАЛ – $>10^4$ КОЕ/мл; ЗЩ – $\geq 10^3$ КОЕ/мл)
Технические ошибки	Введение катетера в интактные отделы легких искажает истинную микробиологическую картину

- Удаление контаминированного конденсата из дыхательного контура.
- Использование пассивных увлажнителей для снижения колонизации дыхательного контура. Замена дыхательных контуров не рекомендуется.

#### 4. Применение АМП и других лекарственных средств

- Профилактика НП путем перорального назначения неабсорбируемых АМП (в целях *селективной деконтаминации кишечника* – СДК), а также их комбинации с системным введением должна использоваться только у некоторых категорий пациентов (например, с травмой) и не рекомендуется для рутинного использования.
- Профилактическое назначение цефуроксима во время интубации может использоваться для предупреждения развития НП в ОРИТ у пациентов с закрытой травмой головы.
- Применение хлоргексидина для уменьшения степени орофарингеальной колонизации.
- Рациональное назначение седативных препаратов, наркотических анальгетиков, миорелаксантов, антацидов значительно сокращает частоту развития НП за счет ограничения процесса транслокации микрофлоры в дыхательные пути.
- При наличии показаний для профилактики стрессового кровотечения рекомендуется назначение  $H_2$ -блокаторов (препараты выбора) или сукральфата.

#### 5. Смешанные факторы риска

- Переливания эритроцитарной массы и других аллогенных препаратов крови должны проводиться ограниченно, при наличии строгих показаний.

- У пациентов ОРИТ рекомендуется проведение интенсивной инсулинотерапии, направленной на поддержание уровня глюкозы в сыворотке крови в пределах от 4,4 до 6,1 ммоль/л (для снижения длительности ИВЛ и госпитализации, заболеваемости и летальности).

#### 6. Организационные и санитарно-гигиенические мероприятия

При обучении персонала правилам ухода за пациентами с нарушенным сознанием и бульбарными расстройствами, получающими респираторную поддержку, небулайзерную терапию, энтеральное питание, обязательно должны рассматриваться такие важные практические моменты профилактики НП, как: необходимость соблюдения угла наклона головного конца кровати; периодический контроль положения желудочного зонда, перистальтики кишечника и усвоения вводимой смеси; контроль за давлением в манжете эндотрахеальной или трахеостомической трубки; обработка кожного покрова.

Предупреждению переноса бактерий персоналом способствует правильная организация обработки рук: использование жидкого мыла, антисептиков и одноразовых салфеток. Рекомендуется мыть руки перед надеванием и после снятия чистых перчаток с их сменой у каждого пациента, что позволяет предотвратить перекрестную контаминацию. Необходимо выявление и санация носительства MRSA среди персонала лечебных учреждений, например, с помощью мупироцина.

Весьма действенной мерой является изоляция пациентов с инфекционными заболеваниями и организация помощи в ОРИТ по принципу «один па-

Таблица 13. Ошибки АБТ НП

Ошибки	Комментарий
<i>По выбору АМП</i>	
Назначение АМП для эрадикации этиологически незначимых микроорганизмов	<i>S. viridans</i> , <i>Enterococcus</i> spp., <i>S. epidermidis</i> не являются возбудителями НП. Грибы рода <i>Candida</i> не являются этиологическим агентом НП у пациентов без иммунодефицита.
Неоправданно частое назначение препаратов с антианаэробной активностью	Роль анаэробов в развитии НП сомнительна
Назначение гентамицина, карбенициллина, цефалоспоринов I поколения	Активность гентамицина, карбенициллина, цефалоспоринов I поколения в отношении возбудителей НП в России является крайне низкой
Использование монотерапии ципрофлоксацином или цефалоспоринов I–III поколения без антисинегнойной активности для стартовой эмпирической терапии ВАП у пациентов ОРИТ	Высокий уровень устойчивости наиболее вероятных возбудителей НП к указанным препаратам ( <i>P. aeruginosa</i> , <i>Acinetobacter</i> spp., <i>K. pneumoniae</i> )
Назначение цефалоспоринов I–IV поколений для терапии НП, вызванной <i>K. pneumoniae</i> (БЛРС+), по недостоверным результатам определения чувствительности	Сниженная чувствительность выделенного штамма <i>K. pneumoniae</i> хотя бы к одному цефалоспориноу III поколения позволяет заподозрить продукцию БЛРС
<i>По режиму дозирования</i>	
Назначение ципрофлоксацина в низких дозах	Ципрофлоксацин должен назначаться в дозе 800–1200 мг в сутки внутривенно капельно.
Низкие дозы антибиотиков при терапии НП, вызванной <i>P. aeruginosa</i>	В связи с высоким значением МПК большинства АМП и риском селекции резистентности рекомендуются определенные режимы дозирования (см. табл. 10)
<i>По длительности терапии</i>	
Неоправданно частая смена АМП в процессе лечения	Показаниями для смены АМП служат: – отсутствие клинической эффективности в течение 72 ч и персистенция возбудителя; – развитие серьезных нежелательных явлений; – появление возбудителя НП, резистентного к используемому препарату
Продолжение использования АМП до нормализации температуры тела и числа лейкоцитов в периферической крови	Разрешение отдельных клинико-лабораторных показателей (субфебрилитет, отделение гнойной мокроты, палочкоядерный сдвиг менее 10%) или рентгенологических изменений не совпадает по времени с эрадикацией возбудителя и не является показанием для продолжения АБТ. Основной критерий отмены – обратное развитие комплекса клинических проявлений, включая дыхательную недостаточность.

циент – одна сестра». Такая тактика особенно оправдана при инфекциях, вызванных ПРВ (например, MRSA).

Проведение **респираторной терапии или ИВЛ** должно предусматривать неукоснительное соблюдение принципов асептики и антисептики медицинским персоналом, а именно: использование одноразовых стерильных расходных материалов, контактирующих с дыхательными путями пациента; ежедневная стерилизация небулайзеров; смена увлажнителей при контаминации; своевременное удаление конденсата из дыхательного контура; использование стерильных растворов для небулайзерной терапии, увлажнения воздуха и пр.; стерилизация многоразо-

вых дыхательных контуров перед их использованием у нового пациента (частая замена контура у одного пациента не рекомендуется); тщательная аспирация секрета из надманжеточного пространства с промыванием катетеров только стерильными растворами; смена емкости для сбора аспирата перед использованием у другого пациента.

**Системное назначение АМП** с целью профилактики НП у пациентов с факторами риска, в том числе находящихся на ИВЛ, не имеет аргументированных доказательств эффективности. Назначение цефалоспоринов I–III поколения, снижая риск ранней НП, одновременно служит фактором, способствующим развитию поздней НП, вызываемой не-

ферментирующими грам(-) бактериями и MRSA. Рекомендации экспертов по обязательному назначению антибиотиков с целью профилактики ВАП у больных без исходного инфекционного процесса бактериальной природы отсутствуют. В основу принятия индивидуального решения должны быть положены характер основной и сопутствующей патологии, прогнозируемая длительность ИВЛ и наличие риска аспирации на догоспитальном этапе при нарушениях сознания.

**Сочетание системного назначения АМП с СДК** сопровождается статистически значимым снижением числа инфекций нижних отделов дыхательных путей и летальности в общей популяции пациентов ОРИТ, находящихся на ИВЛ (*уровень доказательности I*).

Классическая схема СДК основана на сочетании энтерального (через зонд) назначения неабсорбируемых антибиотиков (аминогликозиды и полимиксин В) с амфотерицином В, обработки ротоглотки 2% пастой, содержащей эти препараты и парентеральном введении антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспорины III поколения или ципрофлоксацин). Главная роль СДК – предотвращение избыточной колонизации ротоглотки и кишечника грамотрицательными аэробами и, следовательно, профилактика первичного и вторичного эндогенного инфицирования.

Влияние СДК на снижение летальности в группе больных терапевтического профиля не доказано. Возможно, отсутствие снижения летальности у соматических пациентов связано со значительно меньшей обратимостью основного патологического процесса (острое нарушение мозгового кровообращения, декомпенсация хронической сердечной недостаточности, острая печеночная недостаточность и др.), а также выведением из анализа некоторых категорий хирургических больных, в том числе с высоким риском развития осложнений (операции на пищеводе и сердце, трансплантация печени).

В целом, проведение СДК можно рекомендовать отдельным категориям хирургических больных с высоким риском развития ВАП, но потенциально

обратимым основным патологическим процессом (например, с политравмой, изолированной черепно-мозговой травмой, абдоминальным сепсисом). Применение СДК в качестве обязательного стандарта профилактики не оправдано как с экономической точки зрения, так и с позиций экологических последствий для данного ОРИТ.

Риск развития НП может быть снижен посредством проведения **деконтаминации ротоглотки** с использованием антисептиков (в частности, геля, содержащего 2% хлоргексидина). Введение этого препарата в буккальное пространство пациентам четыре раза в сутки в течение всего периода проведения ИВЛ приводило к снижению степени ежедневного риска развития ВАП (в сравнении с плацебо) до 65% (*уровень доказательности II*). Следует отметить, что применение комбинированного геля, содержащего 2% хлоргексидина и 2% колистина (полимиксин Е), хотя и приводило к повышению эффективности деконтаминации ротоглотки, особенно в отношении уменьшения степени обсемененности грамотрицательными бактериями, однако не улучшало результаты профилактики ВАП [45].

#### **XIV. Типичные ошибки ведения пациентов с НП**

Ошибки, допускаемые при ведении пациентов с НП, можно условно разделить на две группы: ошибки диагностики и терапии (табл. 12 и 13).

Преодоление проблем, связанных с диагностикой и лечением НП, возможно путем улучшения междисциплинарного взаимодействия. Лечащий врач является центральной фигурой, принимающей решения на основании интеграции всей информации о пациенте, касающейся основного заболевания, тяжести и динамики гомеостатических расстройств, факторов риска развития инфекционных осложнений, ответа на терапию.

Важнейшей составляющей такой «информационной системы» служит набор данных о распространенности нозокомиальных инфекций, их этиологической структуре, уровне и профилях резистентности возбудителей.

#### **Литература**

1. Tablan O.C., Anderson L.J., Besser R., et al. Recommendations of CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee: guidelines for preventing health-care-associated pneumonia, 2003. *Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53(RR-3); 1-36.
2. Hospital-acquired Pneumonia Guideline Committee of the American Thoracic Society & Infectious Diseases

- Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
3. Craven D.E., Palladino R., McQuillen D.P. Healthcare-associated pneumonia in adults: management principles to improve outcomes. *Infect Dis Clin North Am* 2004; 18:939-62.
4. American Thoracic Society. Guidelines for the manage-

- ment of adults with community-acquired pneumonia. Diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1730-54.
5. Kollef M.H. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32:1396-405.
  6. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н. Нозокомиальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации РАСХИ. М., 2003.
  7. Fabregas N., Ewig S., Torres A., et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax* 1999; 54:867-73.
  8. Heyland D.K., Cook D.J., Griffith L., et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Am J Crit Care Med* 1999; 159:1249-56.
  9. Rello J., Ollendorf D.A., Oster C., et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122:2115-21.
  10. Kollef M.H. The importance of appropriate initial antibiotic therapy for hospital-acquired infections. *Am J Med* 2003; 115: 582-4.
  11. Hubmayr R.D. Statement of the 4th International Consensus Conference in Critical Care in ICU-Acquired Pneumonia, Illinois, May, 2002. *Intensive Care Med* 2002; 28:1521-36.
  12. Sirvent J.M., Torres A., Vidaur L., et al. Tracheal colonization within 24h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2000; 26:1369-72.
  13. Drakulovic M.B., Torres A., Bauer T.T., et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354:1851-8.
  14. Ibrahim E.H., Mehlinger L., Prentice D., et al. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26:174-81.
  15. Craven D. E., Driks M.R. Nosocomial pneumonia in the intubated patient. *Semin Respir Infect* 1987; 2:20-33.
  16. Heyland D.K., Drover G.W., MacDonald S., et al. Effect of postpyloric feeding on gastroesophageal regurgitation and pulmonary microaspiration: Results of a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2001; 29:1495-501.
  17. Pugin J., Auckenthaler R., Mili N., et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic blind broncho-alveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143:1121-9.
  18. Luna C.M., Videla A., Matterna J., et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999; 116:1075-84.
  19. Fagon J.Y., Chastre J., Wolff M., et al. Invasive and non-invasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:621-30.
  20. Cook D., Mandell L. Endotracheal aspiration in the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117:195S-197S.
  21. Campbell G.D. Blinded invasive diagnostic procedures in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 117:207S-211S.
  22. Shorr A.F., Sherner J.H., Jackson W.L., Kollef M.H. Invasive approaches to diagnosis of ventilator-associated pneumonia: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2005; 33:46-53.
  23. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Методические указания МУК 4.2.1890-04. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2004; 6:306-59.
  24. Knaus W.A., Draper E.A., Wagner D.P., Zimmerman J.E. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-29.
  25. Teasdale C., Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2:81-3.
  26. Kollef M.H., Scherman G., Want S., et al. Inadequate antimicrobial treatment of infections: a risk factor for hospital mortality among critically ill patients. *Chest* 1999; 115:462-74.
  27. Kollef M.H. Inadequate antimicrobial treatment: an important determinant of outcome for hospitalized patients. *Clin Infect Dis* 2000; 31(Suppl. 4):S131-S138.
  28. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in Intensive Care Unit: ICU Acquired Pneumonia Study Group *Intens Care Med* 1996; 22:387-94.
  29. Iregui M., Ward S., Sherman G., et al. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122:262-8.
  30. Niederman M.S. Therapy of ventilator-associated pneumonia: What more can we do to use less antibiotics? *Crit Care Med*. 2004; 32:2344-5.
  31. Cometta A.J., Baumgartner D., Lew D., et al. Prospective randomized comparison of imipenem monotherapy with imipenem plus netilmicin for treatment of severe infections in nonneutropenic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38:1309-13.
  32. Paul M., Benuri-Silbiger I., Soares-Weiser K., et al. Beta-lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2004; 328:668.
  33. Singh N., Rogers P., Atwood C.W., et al. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:505-11.
  34. Luna C.M., Blanzaco D., Niederman M.S., et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31:676-82.
  35. Dennesen P.J., Van der Ven A.J., Kessels A.G., et al. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1371-5.

36. Chastre J., Wolff M., Fagon J.-Y., et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults. A randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588-98.
37. Micek S.T., Ward S., Fraser V.J., et al. A randomized controlled trial of antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004; 125:1791-9.
38. Hoffken G., Niederman M.S. Nosocomial pneumonia: the importance of a de-escalating strategy for antibiotic treatment of pneumonia in the ICU. *Chest* 2002; 122:2183-96.
39. Rello J., Vidaur L., Sandiumenge A., et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32:2183-90.
40. Ibrahim E.H., Ward S., Sherman G., et al. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29:1109-15.
41. Kollef M.H. Niederman M.S., Leeper K.V., et al. Escalation / de-escalation of initial empiric ventilator-associated pneumonia therapy: interim results from the assessment of local antimicrobial resistance measures study. *Chest* 2004; 126(Suppl. 4): 718S.
42. Orozco-Levi M., Torres A., Ferrer M., et al. Semirecumbent position protects from pulmonary aspiration but not completely from gastroesophageal reflux in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1387-90.
43. Torres A., Serra-Batlles J., Ros E., et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992; 116:540-3.
44. A Guide to Infection Control in the Hospital. 2nd ed. R. Wenzel, T. Brewer, J.-P. Butzler, editors. London: BC Decker Inc; 2002.
45. Koeman M., Van der Ven A.J.A., Hoepelman I.M., et al. Oropharyngeal decontamination with chlorhexidine gluconate-2%, with or without colistin, reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia: a randomized double-blind, placebo-controlled, multi center study. Proceedings of the 44th ICAAC; Washington, USA; Oct 2004. Washington: ASM Press; 2004. Abstract 3717.