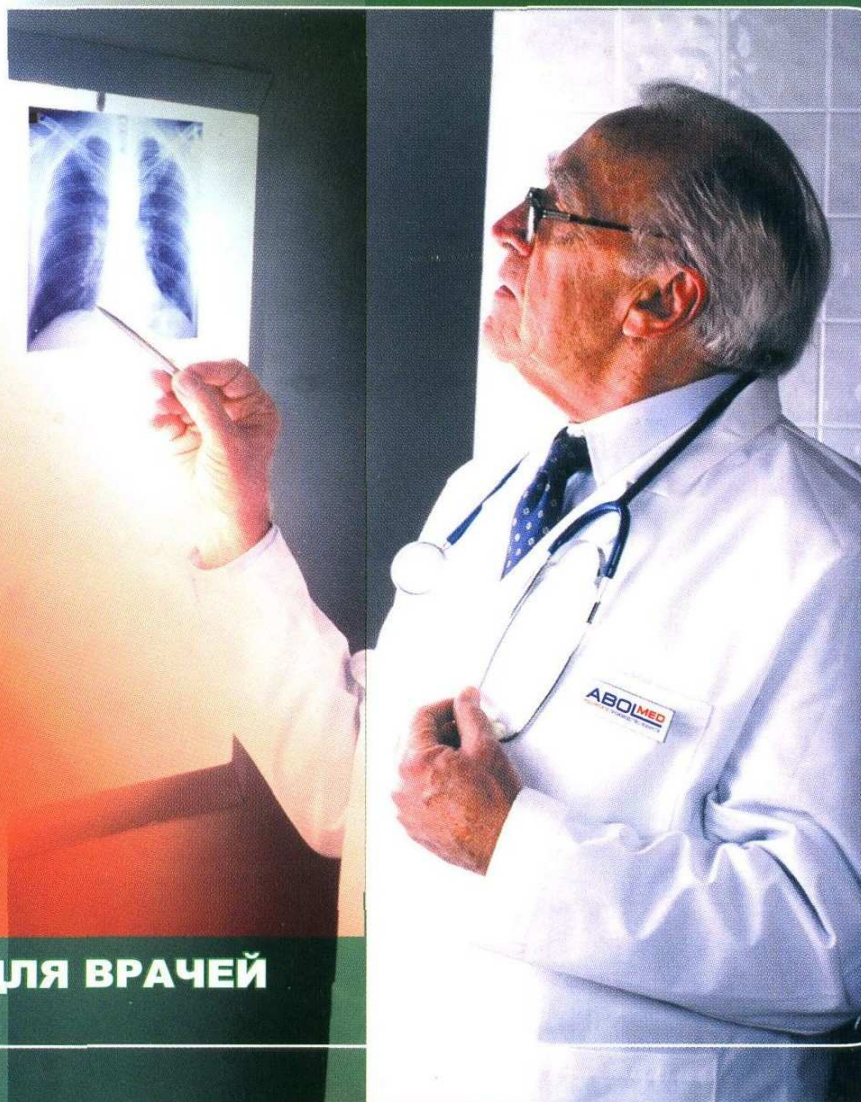


# НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ

**Этиология, патогенез,  
диагностика, лечение и  
профилактика**



**ПОСОБИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

Научно-информационный центр ООО «АБОЛмед»

**НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ:  
ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА,  
ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА**

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПОСОБИЕ ДЛЯ  
ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

2004

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение .....	4
Эпидемиология НП .....	4
Этиология НП .....	5
Факторы риска, пути распространения и патогенез НП .....	8
Диагностика НП .....	8
Лечение НП .....	13
Профилактика НП .....	21
Литература .....	24

### **Авторы**

**К.В. Гайдуль** – д.м.н., профессор, НИИКИ СО РАМН (г. Новосибирск)

**В.Л. Лимонов** – ООО «АБОЛмед» (г. Москва)

**А.А. Муконин** – к.м.н., СГМА (г. Смоленск)

## **ВВЕДЕНИЕ**

---

Среди госпитальных инфекций нозокомиальные пневмонии (НП) отличаются злокачественностью течения, сложностью диагностики и довольно специфичным подходом к лечению. Неудивительно, что показатель летальности при НП превышает таковой для двух других также наиболее распространенных нозокомиальных инфекций – кожи и мочевыводящих путей – практически в 10 раз (30–50% против 1–4%).

Нозокомиальной пневмонией следует считать инфекцию нижних дыхательных путей с клиническими (особенно фокальными) симптомами и рентгенологическими признаками нового очага (инфильтрата) в легких, которая развилась через 2 или более суток после поступления больного в стационар при условии, что до момента госпитализации легочная инфекция не находилась в инкубационном периоде. Однако в первую неделю бывает очень сложно определить, поступил ли больной с внебольничной пневмонией, находящейся в инкубационном периоде, или данный случай следует рассматривать как госпитальную инфекцию. Поэтому ряд авторов считает, что целесообразно выделять так называемую раннюю нозокомиальную пневмонию, развившуюся в первые 5 суток пребывания пациента в стационаре (52). Указанная форма легочной инфекции ввиду схожести возбудителей и, в ряде случаев, клиники представляет собой не что иное, как внебольничную пневмонию, с которой пациент уже поступил в отделение, но которая находилась в стадии инкубации (52). Например, при исследовании мокроты у пациента, который поступил в хирургическое отделение для планового оперативного вмешательства и которому после короткого периода предоперационной

подготовки (около суток) выполнено оперативное вмешательство, на 3-ьи сутки развилась пневмония, вероятнее всего обнаружатся типичные возбудители внебольничной (домашней) пневмонии.

## **ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НП**

---

Известно, что у 5–10% пациентов, находящихся на стационарном лечении, развивается госпитальная инфекция (35, 41). Среди всех нозокомиальных инфекций госпитальная пневмония прочно занимает 2–3-е место, составляя 16,6% (42).

Показательно, что в отделениях интенсивной терапии для взрослых частота развития НП выше среднего показателя в 2–3 раза и равна 47% (36, 37), а само пребывание больного в ОРИТ повышает риск развития нозокомиальной инфекции в 5–10 раз.

В среднем, у 21–28% пациентов, находящихся в ОРИТ, развивается одна или несколько внутрибольничных инфекций (39, 40). По данным Z. Kmietowicz (41), в Англии госпитальные инфекции ежегодно регистрируются у 100 000 пациентов ОРИТ, из которых 5 000 от них погибают. Наиболее опасной, с точки зрения вероятности летального исхода, является вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП), которая развивается независимо от сопутствующей патологии, удлинняет в 1,5–2 раза продолжительность лечения больного в ОРИТ, и в более чем 31% случаев приводит к смерти больного (42). Примечательно, что ряд зарубежных авторов рекомендуют относить к ВАП только те случаи пневмонии, которые развились более чем через 48 часов пребывания пациента на ИВЛ (69), тогда как отечественные специалисты в области интенсивной терапии полагают, что всякую пневмонию, развившуюся с первых суток интубации трахеи и пребывания больного на

ИВЛ, следует рассматривать как ВАП (3).

Именно ВАП, являясь самой распространенной в ОРИТ нозокомиальной инфекцией, нередко является "пусковым механизмом" формирования полиорганной недостаточности. Интересна статистика (по данным хирургической клиники), указывающая на частоту НП: после плановых операций она составляет около 6%, после экстренных и срочных вмешательств на органах брюшной полости возрастает до 34,5% (4), а на фоне острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) более половины больных ОРИТ (55%) страдают НП (1). Немаловажный фактор – длительность ИВЛ. По данным Б.Р. Гельфанда с соавт. (4), в первые двое суток искусственной вентиляции риск развития НП невелик – около 0,5%; после 72 часов ИВЛ этот показатель значительно возрастает, составляя до 50%, а к 8–10 суткам ВАП регистрируется у 80% пациентов. Две недели ИВЛ в 100% случаев приводят к ВАП.

Несколько отличная картина в детских ОРИТ – примерно у 6% детей, нуждающихся в интенсивной терапии, развивается госпитальная инфекция. На долю НП приходится 21% от всего количества внутрибольничных инфекций в ОРИТ, развитие которых связано с проведением инвазивных процедур (43).

Естественно, появление у пациентов, пребывающих в стационаре, нового заболевания инфекционной природы требует колоссальных сил и средств на скорейшее его купирование. По данным Z. Kmietowicz (41), затраты на терапию нозокомиальных инфекций в Англии обходятся в среднем в 1 млрд фунтов стерлингов в год. В США, где ежегодно регистрируется 2 миллиона новых случаев госпитальных инфекций, сверхзатраты составляют 1,6 млрд долларов; каждый случай нозокомиальной

пневмонии обходится дополнительно в 5 000 долларов (44). Неудивительно, что на фоне роста резистентности к известным антибиотикам среди нозокомиальных штаммов возбудителей важнейшее место приобретает профилактика и контроль за инфекциями в стационаре.

## **ЭТИОЛОГИЯ НП**

По спектру возбудителей нозокомиальная пневмония существенно отличается от внебольничной, а именно – подавляющее большинство госпитальных инфекций нижних дыхательных путей вызываются аэробными грамотрицательными бактериями. Следует также отметить, что спектр возбудителей НП значительно варьирует не только среди различных лечебных учреждений, но и среди различных отделений того или иного отдельно взятого стационара. Широкое (зачастую нерациональное) использование антибиотиков привело к формированию особых, устойчивых к антимикробной химиотерапии штаммов микроорганизмов. Большую терапевтическую проблему представляют возбудители, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра действия (БЛРСД) и хромосомные бета-лактамазы (ХБЛ).

В табл. 1 представлены возбудители внутрибольничной пневмонии по вероятности их встречаемости.

Частота обнаружения различных микроорганизмов у больных с нозокомиальной пневмонией представлена в табл. 2.

Среди ВАП принято различать ранние и поздние пневмонии. Этиология этих двух пневмоний различна (табл. 3).

Однако следует учитывать, что более чем в 40% случаев при ВАП встречается микст-инфекция, а в 5,5% случаев высеваются патогенные грибы (4).

Важным этиологическим фактором развития ВАП является предшествую-

## Возбудители внутрибольничной пневмонии (29, 32, 33)

Возбудитель	Комментарий
Наиболее часто встречающиеся <i>P. aeruginosa</i> <i>Klebsiella spp.</i> * <i>E. coli</i> * <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i>	Обнаружение в бронхиальном секрете <i>S. pneumoniae</i> и <i>H. influenzae</i> часто приводит к гипердиагностике нозокомиальной пневмонии.
Редко встречающиеся <i>Serratia spp.</i> * <i>Acinetobacter spp.</i> <i>Legionella spp.</i>	<i>Acinetobacter spp.</i> часто высевается из бронхиального секрета больных в ОРИТ.
Не являются прямой причиной пневмоний <i>Enterobacter spp.</i> ** <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>S. aureus</i> (MSSA, MRSA) Орофарингеальные анаэробы (кроме <i>B. fragilis</i> )	В случае высеваания этих бактерий из бронхиального секрета их не следует рассматривать как наиболее вероятную причину нозокомиальной пневмонии.
Вызывающие раннюю внутрибольничную пневмонию (<5 дней после госпитализации): <i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i>	Как правило, пневмония, вызванная этими возбудителями, должна рассматриваться как внебольничная с соответствующей лечебной тактикой.
Вызывающие позднюю внутрибольничную пневмонию (≥5 дней после госпитализации): грамотрицательные аэробы	Поздняя внутрибольничная пневмония имеет типичную для НП этиологию; собственно, эта форма и рассматривается как НП (течение и прогноз).
Полимикробные ассоциации	Как правило, выявляются при исследовании мокроты, промывных вод бронхов; реже – по данным биопсии ткани легкого.

Обозначения: \* – продуценты БЛРСД; \*\* – продуценты ХБЛ.

## Частота обнаружения различных возбудителей у больных внутрибольничной пневмонией (27, 28)

Возбудитель	Частота обнаружения, %
<i>P. aeruginosa</i>	25–35
Семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	25–35
<i>S. aureus</i>	15–35*
Анаэробы (обычно в сочетании с грамотрицательными бактериями)	10–30
<i>H. influenzae</i>	10–20
<i>S. pneumoniae</i>	10–20

Обозначения: \* – 60% *S. aureus* устойчивы к метициллину (MRSA).

## Возбудители ВАП (48, 52, 56)

Ранняя ВАП (<5 дней после госпитализации)	Поздняя ВАП (>5 дней после госпитализации)
<i>S. pneumoniae</i> <i>H. influenzae</i> <i>M. catarrhalis</i> <i>S. aureus</i> Анаэробы*	<i>P. aeruginosa</i> (46,6%) <i>Klebsiella spp.</i> <i>E. coli</i> <i>Enterobacter spp.</i> <i>Acinetobacter spp.</i>

Обозначения: \* – у больных после абдоминальных вмешательств, при наличии фактора аспирации содержимого ЖКТ.

щая антибактериальная терапия (70). Достоверно установлено, что у пациентов, которым до установления диагноза ранней ВАП назначались антибактериальные средства, спектр обнаруженных микроорганизмов смещался в сторону грамотрицательных аэробов с преобладанием псевдомонад (70).

При поздней ВАП антибактериальная терапия рассматривается как независимый фактор в развитии данного осложнения.

На рис. 1 представлены довольно интересные сравнительные данные этиологии внебольничной (домашней) и нозокомиальной пневмоний.

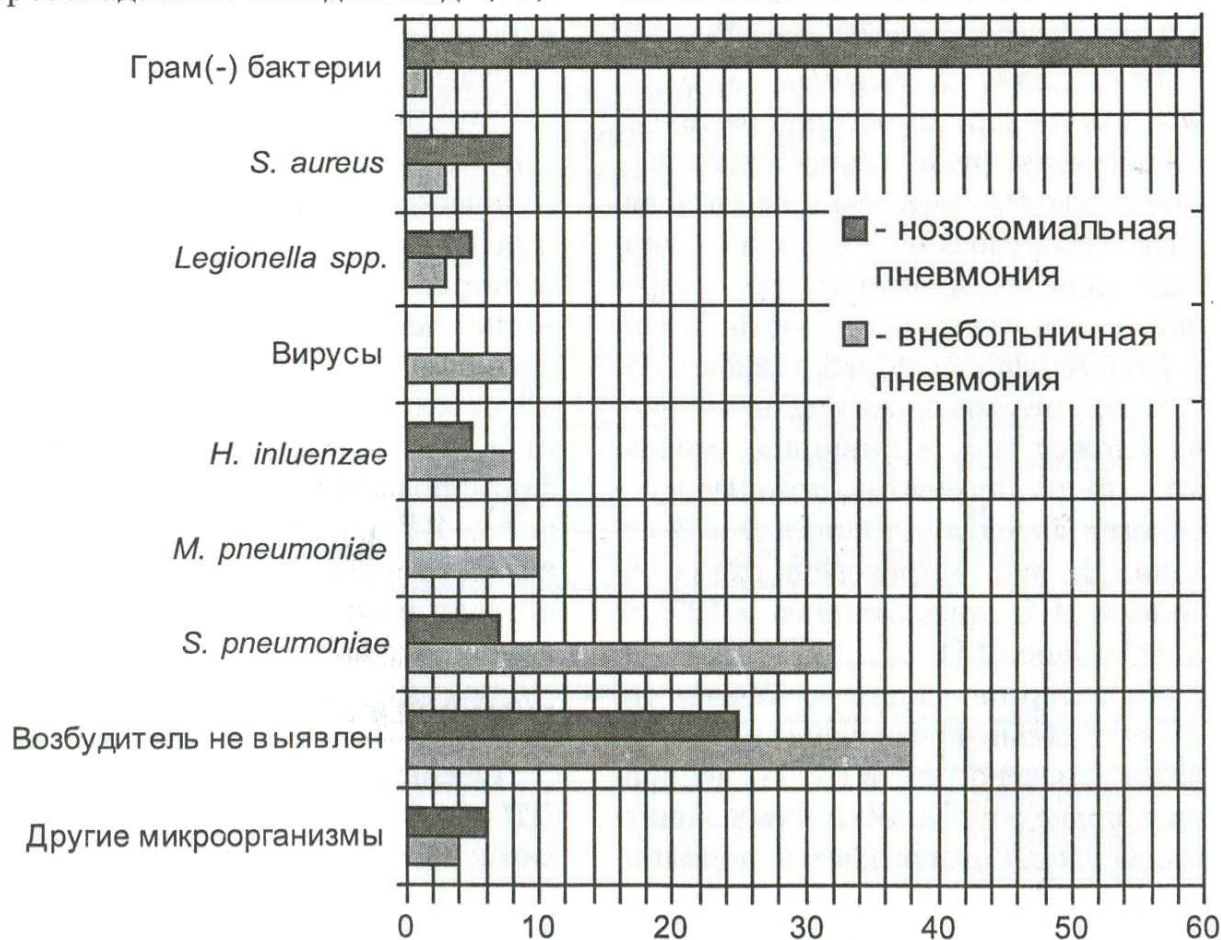


Рис. 1. Этиология внебольничной и нозокомиальной пневмоний (45)

## **ФАКТОРЫ РИСКА, ПУТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ И ПАТОГЕНЕЗ НП**

Факторы риска развития НП схематически представлены на рис. 2.

Наиболее важные факторы риска – это, во-первых, продленная ИВЛ у пациентов ОРИТ; во-вторых, фактор оперативной агрессии (вмешательства на грудной и брюшной полости, особенно по поводу ургентной патологии – деструктивные панкреатиты, абдоминальный сепсис); в-третьих, эндогенные факторы, такие, как развивающийся у тяжелых больных острый респираторный дистресс-синдром (100% НП!), сопутствующие хронические легочные заболевания.

Пути распространения нозокомиальной инфекции разнообразны. Принято различать экзогенный, прямой эндогенный и вторичный эндогенный пути распространения патогенов (рис. 3).

Так, для *Klebsiella spp.* и *Enterococcus spp.* характерно распространение через руки медицинского персонала, для *P. aeruginosa* – через медицинское оборудование, расходные материалы, для *Staphylococcus spp.* – аэрогенный путь, через воздуховоды, а также руки медицинских работников (31).

Патогенез нозокомиальной пневмонии сложен, но, в принципе, можно выделить ряд моментов, которые в основном и определяют клинику заболевания. На рис. 4 приведена схема патогенеза НП, предложенная в 1991 г. J. McFarlane (45).

Характер инфекции во многом определяет дальнейшее течение процесса. Также отмечено, что в случае аспирации и подавления собственных защитных механизмов создаются дополнительные благоприятные условия для развития инфекционного процесса (30). Особенно злокачественно протекает синегнойная легочная инфекция.

Грамотрицательные бактерии, представленные *Klebsiella spp.*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Proteus spp.*, вырабатывают ферменты агрессии и ряд гидролаз, оказывающих прямое повреждающее действие на легкие. Синегнойная палочка воздействует на белковую фракцию сурфактанта, разрушая поверхностную часть «плаща» легкого, что способствует возникновению кровоизлияний, обширных ателектазов, деструкции мелких бронхов и образованию микроабсцессов. Велика вероятность гематогенной диссеминации инфекции. Накопление так называемых «средних молекул» в очаге воспаления еще более ингибирует реакции клеточного иммунитета. Возможно также развитие характерной интестинциальной реакции легочной ткани (отек, инфильтрация нейтрофилами), что составляет второй тип патологических изменений при НП (46).

В целом, доминирование грамотрицательной аэробной флоры в этиологии НП, а также ряд особенностей соматического и витального статуса больных, предшествующая терапия антибактериальными препаратами и угнетение механизмов, препятствующих диссеминации инфекции, способствуют переходу воспалительного процесса в легких в сторону альтерации с формированием органной недостаточности. У пациентов с ВАП сама по себе искусственная вентиляция легких усугубляет неспецифическое воспаление легочной ткани.

## **ДИАГНОСТИКА НП**

Очевидно, специфика патогенеза НП накладывает существенный отпечаток на особенности диагностики данного заболевания. Интерпретация клинических данных порой заводит специалистов в тупик. Велика вероятность гипо- или, наоборот, гипердиагности-





Рис. 2. Факторы риска развития НП (71, 72)

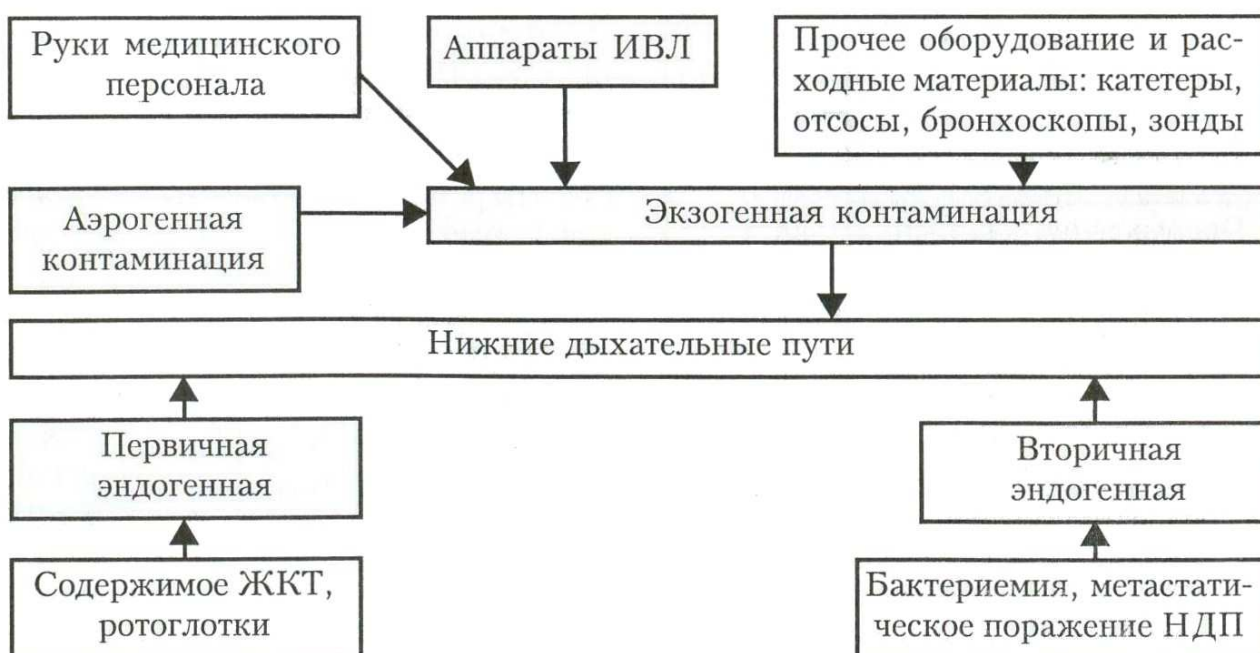


Рис. 3. Пути распространения инфекции при НП

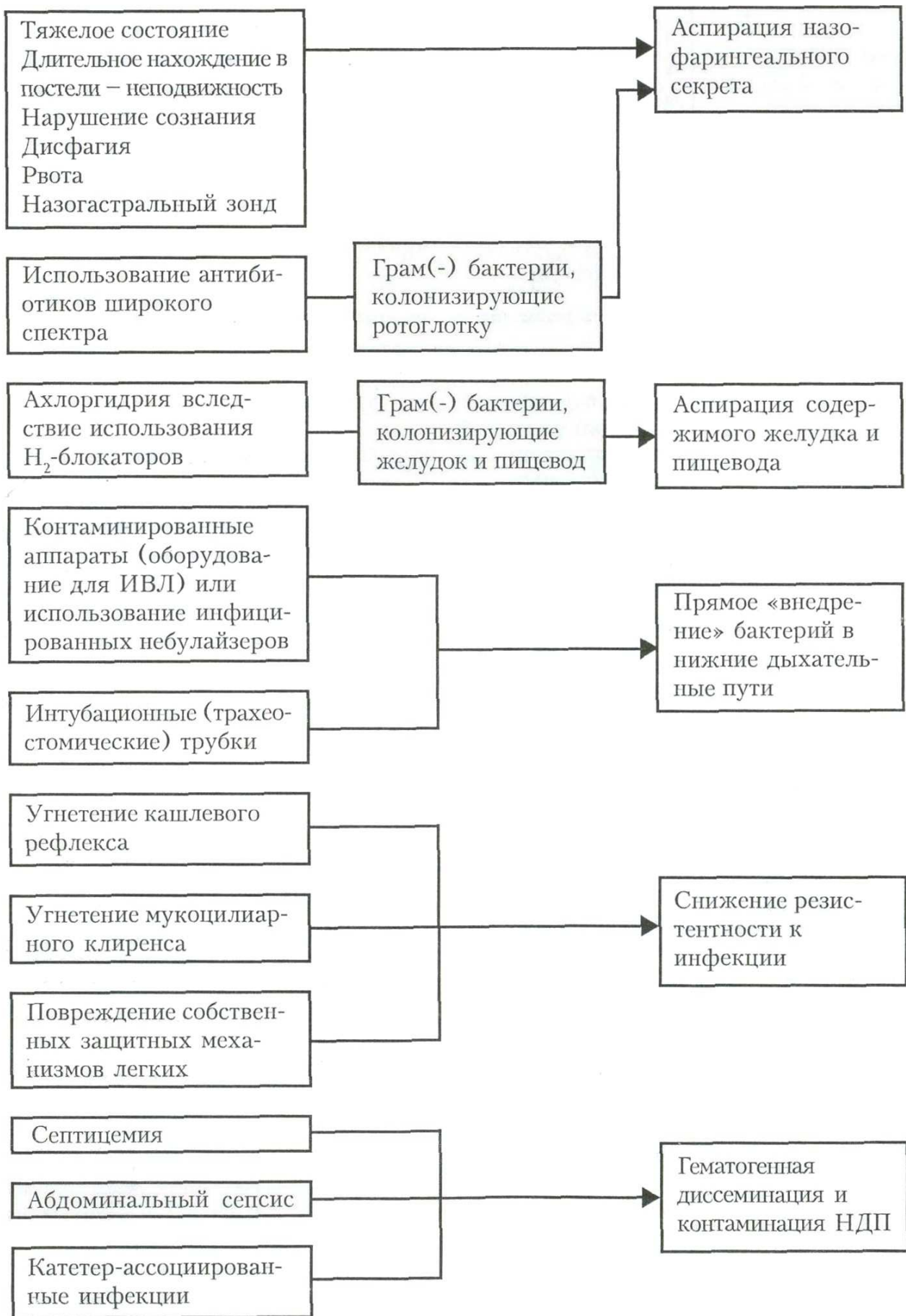


Рис. 4. Схема начальных этапов патогенеза НП (по J. McFarlane, 1991)

ки, особенно ВАП. Поэтому в своевременной клинической верификации НП важное значение приобретают рентгенологические методы обследования. Так, появление свежих или прогрессирующее уже имеющихся легочных инфильтратов рассматривается как важнейший критерий ВАП. *Лихорадка, лейкоцитоз и наличие гнойного трахеобронхиального секрета* у больных также входят в критерии, свидетельствующие о развивающейся НП.

У тяжелых больных, находящихся в ОРИТ, на фоне уже имеющейся органической патологии, в том числе и инфекционной, характерные клинические и параклинические данные пневмонии (как, собственно, и других форм нозокомиальной инфекции) могут отсутствовать. S. Pingleton, J. Fagon с соавт. (47) предлагают определенный унифицированный подход для диагностики ВАП. Во-первых, появление свежих или прогрессирующее очагово-инфильтративных изменений в легких должно сочетаться с одним из следующих показателей: рентгенологические признаки деструкции легких на месте предшествующей инфильтрации, подтвержденные патогистологическим диагнозом пневмонии (прижизненная биопсия легких); выделение возбудителя из плевральной жидкости или крови. Чаще же клиницисты, формулируя диагноз ВАП, пользуются уже указанными выше критериями НП, актуальными и в случае пневмоний, развившихся на фоне ИВЛ, а именно сочетанием нового или прогрессирующего имеющегося легочного инфильтрата с двумя из следующих признаков – *лихорадкой* (температура тела более 38,3°C), *лейкоцитозом* более  $10 \times 10^9 / \text{л}$  и *гнойным трахеобронхиальным секретом* (47). При постановке диагноза ВАП необходимо учитывать показатели газового состава крови, поскольку прогрессивное снижение

коэффициента оксигенации (при адекватной аппаратной составляющей ИВЛ) – важное дополнение к имеющимся аргументам в пользу пневмонии. Собственно, появление гнойного трахеобронхиального секрета у больного на ИВЛ, во-первых, будет свидетельствовать о трахеобронхите, а во-вторых, на фоне продленной искусственной вентиляции данное осложнение нужно рассматривать как важнейший фактор риска НП, в дальнейшем «спускающийся» до нижних респираторных отделов легких (31).

Важнейший этап в постановке диагноза НП и клинической интерпретации имеющихся данных – микробиологическая диагностика (48).

Прежде чем приступать к бактериологическому исследованию и выбрать метод получения материала, нужно помнить о показателях чувствительности – пропорциях пациентов с данным заболеванием, у которых исследование данным методом дало положительный результат, и специфичности – показателе, характеризующем, насколько данный метод способен выявить действительно этиологически значимый возбудитель (возбудителей).

Бактериологический анализ мокроты – наверное, один из самых доступных методов бактериологической диагностики. Между тем, при НП, как и при внебольничной пневмонии, следует соблюдать определенные правила:

1) больной должен быть подготовлен и информирован о процедуре – добровольность и информированность позволит ему более «ответственно» подойти к процедуре (повышение комплаентности);

2) собирать мокроту утром, натощак;

3) перед сбором мокроты почистить зубы и прополоскать внутреннюю поверхность щек;

4) для получения содержимого нижних дыхательных путей необходи-

мо глубокое откашливание, для чего следует проинструктировать пациентов или использовать специальные методы (постуральный дренаж, небулайзеры, физиотерапию);

5) сбор мокроты производить в стерильные контейнеры, которые должны быть доставлены в бактериологическую лабораторию в течение 2 часов после её забора (2).

При проведении микроскопии образцов мокроты, окрашенных по Граму (ув. 100), критериями того, что для исследования забран нужный материал, будут содержание нейтрофилов более 25, а эпителиальных клеток – менее 10 при просмотре 10 полей зрения. В противном случае дальнейшее микробиологическое исследование нецелесообразно.

У пациентов ОРИТ доступность, чувствительность и специфичность метода бактериологического анализа мокроты, получаемой при откашливании, вызывает сомнение. Во-первых, метод не применим у пациентов, находящихся на ИВЛ, а также у больных с нарушенным ментальным статусом (подавление кашлевого рефлекса), с инородными телами (интубационные трубки в трахее, назогастральный зонд и т. д.). В этом случае следует использовать ряд инвазивных методов, основанных на получении материала либо при бронхоскопии, либо при эндотрахеальной аспирации. В ходе бронхоскопии целесообразно проведение бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) (чувствительность – 72–100%, специфичность – 100–69%), браш-биопсии (чувствительность – 64–100%, специфичность – 95–60%) (48). Использование стерильных и защищенных катетеров и щеток, а также специальных ловушек позволяет свести к минимуму контаминацию материала микроорганизмами ротоглотки из верхних дыхательных путей. По данным А. Боровика и В. Руднова (1),

метод БАЛ позволяет провести дифференциальную диагностику ВАП и ОРДС (оба процесса характеризуются острыми инфильтративными изменениями в легких), поскольку при ВАП в промывной жидкости из бронхов достоверно больше нейтрофилов, при ОРДС – общего белка и альбуминов.

Естественно, прижизненная биопсия легких – сложный и рискованный метод диагностики. Трансторакальная пункция с целью биопсии и забора материала для исследования актуальна в случае деструктивных процессов в легких, но метод не подходит для пациентов, находящихся на ИВЛ. Трансбронхиальная биопсия сопряжена с высоким риском осложнений (кровотечение) (52).

На практике патогенные микроорганизмы идентифицируются примерно у одного больного из трех ввиду ряда причин:

1) антибактериальная терапия до микробиологического исследования;

2) нарушение методики забора материала и проведения исследования;

3) к моменту доставки в лабораторию или проведения исследований микроорганизмы погибают или выделить их не представляется возможным (малое количество);

4) имеющиеся в распоряжении микробиологов тесты не подходят для выявления определенных возбудителей или вообще невозможно проведение соответствующих тестов;

5) при исследовании выделяются незначимые при данном заболевании бактерии;

6) выявляются ранее нетипированные, неизвестные микроорганизмы.

Следует помнить, что наличие легочного инфильтрата, особенно у больных, находящихся на ИВЛ, может быть связано с сопутствующей тяжелой сердечной патологией, эмболией легочных со-

судов, или инфарктом легкого, острым респираторным дистресс-синдромом, побочным действием некоторых медикаментов (аллергические реакции), системными коллагенозами, поражением капилляров при системных заболеваниях, а также опухолями легкого (первичными и метастазами) (51, 72). Неспецифическим симптомом НП является также лейкоцитоз и сдвиг лейкоформулы влево. В этом случае только динамическое наблюдение, констатирующее отрицательную динамику в состоянии пациента (прогрессирующая органная недостаточность, нарушение газообмена, появление сдвигов в анализах крови, плеврит и т. д.), позволяет своевременно заподозрить НП. Целесообразно тяжелым больным, у которых возможна бактериемия, проводить культуральное исследование крови на предмет выявления потенциальных возбудителей, в том числе и легочной патологии.

## **ЛЕЧЕНИЕ НП**

*До настоящего времени все ещё не разработаны определенные алгоритмы терапии НП. Успешное лечение пациентов с НП – трудная и до конца не решенная задача. Специалисты едины пока что в одном: раннее назначение пациенту с НП адекватной эмпирической антимикробной терапии значительно снижает летальность и улучшает прогнозы (50, 51).*

Создание формуляра эмпирической антибактериальной терапии нозокомиальных инфекций имеет определенные трудности, связанные, прежде всего, с широким кругом возможных этиологических агентов и отсутствием четкой связи с нозологическими формами (9).

По мнению J.Y. Fagon, J. Chastre (51), при выборе эмпирической терапии следует учитывать:

1) данные о наиболее вероятных возбудителях НП в данном лечебном

учреждении (подразделении больницы) и их чувствительности к АБ;

2) тяжесть состояния больного;

3) продолжительность госпитализации и/или ИВЛ до момента развития пневмонии;

4) предшествующую антибактериальную терапию (по каким показаниям назначалась и каков был её характер);

5) фармакокинетические и фармакодинамические особенности назначаемого в данный момент антибиотика (антибиотиков), спектр активности;

6) первичную микробиологическую оценку биологических субстратов – микроскопия с окраской по Граму (мокрота, промывные воды бронхов и т. д.).

Следует помнить, что до того, как больному будет назначена антимикробная химиотерапия, следует попытаться собрать материал для микробиологического исследования согласно существующим правилам.

Показательно, что по данным различных авторов, в России отмечается высокий уровень резистентности энтеробактера (селекция штаммов, вырабатывающих хромосомные бета-лактамазы) и *K. pneumoniae* (продукция бета-лактамаз расширенного спектра (БЛРС)) к цефалоспорином III поколения, а также низкая активность антисинегнойных пенициллинов, в том числе в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз, гентамицина и цефалоспоринов II поколения в отношении большинства нозокомиальных возбудителей (8, 9). Эти особенности возбудителей НП в стационарах России следует также учитывать при построении эмпирической схемы антибактериальной терапии.

Стремление к комбинации антибактериальных препаратов не всегда оправдано и целесообразно в случаях пневмоний, вызванных *P. aeruginosa*, *Klebsiella spp.*, *Acinetobacter spp.* В табл. 4 представлены некоторые прин-

ципы назначения антибиотиков с учетом спектра их активности.

Тяжелое течение НП, особенно у пациентов ОРИТ, находящихся на ИВЛ (ВАП), требует скорейшего применения наиболее мощных антибиотиков, активных в отношении вероятных возбудителей инфекции. Использование деэскалационной терапии у таких пациентов подтверждено рядом клинических исследований (51, 56–58).

Основные схемы лечения нозокомиальных пневмоний представлены в табл. 5. Следует отметить, что режимы моно- или комбинированной терапии считаются эффективными, если достигают положительного эффекта в 80% и более процентов случаев.

Следует избегать монотерапии ципрофлоксацином, имипенемом и цефтазидимом ввиду высокого уровня уже имеющейся резистентности (ципрофлоксацин) или селекции резистентных штаммов в процессе лечения (имипенем и, в меньшей степени, цефтазидим), особенно среди *Pseudomonas aeruginosa* (53). В случае использования комбинаций цефалоспоринов с аминогликозидами препаратом выбора считается амикацин (высокая чувствительность нозокомиальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa*), с фторхинолонами – левофлоксацин (также высокая антисинегнойная активность). Следует избегать использования комбинаций с гентамицином, ципрофлоксацином и имипенемом (52).

Таблица 4

**Эмпирический выбор антибиотиков для терапии НП с учетом вероятного возбудителя и спектра активности (52, 53 с изменениями)**

Вероятный возбудитель	Комментарий
<i>P. aeruginosa</i> <i>Klebsiella spp.</i> <i>E. coli</i>	Назначение антисинегнойных препаратов перекрывает других вероятных грамотрицательных возбудителей пневмонии
<i>S. aureus</i> (MSSA/MRSA)	Не рекомендуется в схемы эмпирической терапии специально добавлять анти- <i>S. aureus</i> (MSSA/MRSA) препараты, например ванкомицин, поскольку стафилококки не являются наиболее вероятными возбудителями внутрибольничной пневмонии, а назначение гликопептидов приведет к риску селекции (особенно в ОРИТ) ванкомицин-резистентных штаммов
<i>Serratia spp.</i>	Данный возбудитель редко обуславливает развитие пневмонии; антисинегнойные препараты также активны в отношении <i>Serratia spp.</i>
<i>Enterobacter spp.</i>	<i>Enterobacter spp.</i> не является возбудителем нозокомиальной пневмонии
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i> <i>Burkholderia cepacia</i>	<i>S. maltophilia</i> и <i>B. cepacia</i> часто выделяют из бронхиального секрета, однако в качестве возбудителей пневмонии они актуальны только у больных с бронхоэктазами и муковисцидозом
Орофарингеальные анаэробы	Роль этих возбудителей в развитии нозокомиальной пневмонии не доказана, однако возможна смешанная, аэробно-анаэробная флора при аспирационных пневмониях

**Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальных пневмоний  
(5, 8, 52 с изменениями)**

	Моноterapia	Комбинированная терапия
Нозокомиальная пневмония, развившаяся в общесоматическом отделении*	Ингибитор-защищенные пенициллины Цефотаксим (Цефабол) Цефтриаксон (Цефтриабол) Цефоперазон/сульбактам (Сулперациф) Левифлоксацин <sup>a</sup> Моксифлоксацин <sup>a</sup>	Цефуроксим (Цефурабол) +аминогликозид Цефоперазон (Цеоперабол) + аминогликозид
Нозокомиальная пневмония, развившаяся в общесоматическом отделении (у пациентов с множественными факторами риска**)	Цефепим (Максифеф) Меропенем (Меропенабол) Левифлоксацин <sup>a</sup> Моксифлоксацин <sup>a</sup>	Цефтазидим (Вицеф) +аминогликозид (амикацин), Цефепим (Максифеф) +аминогликозид Цефоперазон (Цеоперабол) + аминогликозид
При длительном приеме глюкокортикоидов <sup>c</sup>	При применении базисных препаратов для лечения нозокомиальных пневмоний (цефалоспорины III–IV поколения) используются комбинации с макролидами (кларитромицин, спирамицин) <sup>c</sup>	
Ранняя ВАП*	Ингибитор-защищенные пенициллины Цефотаксим (Цефабол) Цефтриаксон (Цефтриабол) Цефоперазон/сульбактам (Сулперациф) Левифлоксацин <sup>a</sup> Моксифлоксацин <sup>a</sup>	Цефотаксим (Цефабол) +аминогликозид Цефтриаксон (Цефтриабол) +аминогликозид Цефоперазон (Цеоперабол) + аминогликозид
Ранняя ВАП* (у пациентов с множественными факторами риска**)	Цефепим (Максифеф) Меропенем (Меропенабол) Левифлоксацин <sup>a</sup> Моксифлоксацин <sup>a</sup>	Цефтазидим (Вицеф) +аминогликозид (амикацин) Цефепим (Максифеф) +аминогликозид
Поздняя ВАП*	Цефепим (Максифеф) Меропенем (Меропенабол) Пиперациллин/тазобактам <sup>a</sup> Левифлоксацин <sup>a</sup> Моксифлоксацин <sup>a</sup>	Цефтазидим (Вицеф) +аминогликозид (амикацин) Цефепим (Максифеф) +аминогликозид или левифлоксацин или азтреонам (Азтреабол) Меропенем (Меропенабол) +левифлоксацин или азтреонам (Азтреабол) или аминогликозид (амикацин) Цефепим (Максифеф) + ванкомицин <sup>b</sup> Меропенем (Меропенабол) + ванкомицин <sup>b</sup>
Аспирационная пневмония	Цефоперазон/сульбактам (Сулперациф) Ингибитор-защищенные пенициллины (пиперациллин/тазобактам, амоксициллин/клавуланат и др.) Моксифлоксацин <sup>a</sup> Левифлоксацин <sup>a</sup>	Цефтазидим (Вицеф)+клиндамицин Цефепим (Максифеф) +клиндамицин или метронидазол Клиндамицин+азтреонам (Азтреабол), Цефепим (Максифеф) + ванкомицин <sup>b</sup> Меропенем (Меропенабол) + ванкомицин <sup>b</sup>

Пневмонии у пациентов на фоне сахарного диабета (ОРИТ), комы различной этиологии <sup>d</sup>	Используется сочетание базисных препаратов для лечения пневмоний (цефалоспорины III–IV поколения, меропенем (Меропенабол)) в комбинации с ванкомицином <sup>d</sup>
---	---

Обозначения:

<sup>a</sup> – препараты резерва;

<sup>b</sup> – при высоком риске инфекции, вызванной стафилококками (MRSA) – по данным микробиологического мониторинга (отделения, стационара);

<sup>c</sup> – высок риск инфекции, вызванной *Legionella spp.*;

<sup>d</sup> – высока вероятность участия MRSA в развитии пневмонии.

\* – при составлении схем эмпирической терапии НП у больных после абдоминальных и торакоабдоминальных вмешательств к комбинации ЦФ-III-IV +/- аминогликозид следует добавлять антианаэробные препараты – метронидазол или клиндамицин или использовать ингибитор-защищенные бета-лактамы (цефоперазон/сульбактам (Сульперацеф), пиперациллин/тазобактам);

\*\* – факторы риска: состояние после абдоминальных или торакоабдоминальных вмешательств, фактор аспирации содержимого ЖКТ, длительный прием глюкокортикоидов, нейтропения, предшествующая антибактериальная терапия, бронхоэктазы, муковисцидоз.

Примечание.

При положительной динамике процесса, нормализации дыхательного коэффициента и при инфекциях (не вызванных синегнойной палочкой) достаточно 7–8 дневного курса антибактериальной терапии.

Лечение тяжелых форм НП, особенно ВАП, обосновано начинать с цефалоспоринов IV поколения и карбапенемов (в виде моно- или комбинированной терапии с азтреонамом, амикацином или левофлоксацином) (52, 53), соблюдая принцип деэскалационной терапии.

В «The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy» (2003) очень кратко, в лаконичной форме определено лечение НП. Примечательно, что в данном руководстве рекомендуют дифференцированно подходить к лечению НП у пациентов с наличием нейтропении и без нее (табл. 6).

Как было указано выше, в эмпирическую схему антибактериальной терапии НП не следует включать препараты, целенаправленно действующие на резистентную грамположительную кокковую флору (MRSA). Только тогда, когда этиологическая роль данных возбудителей подтверждена данными микробиологического анализа, а также в случаях явной гематогенной диссеминации инфекции в легкие (например, при бактериемии, вызванной *S. aureus*) при типичной клинической и рентге-

нологической картине оправдано назначение ванкомицина или препаратов из группы оксазолидонов (линезолид). По данным В.А. Jantausch с соавт. (60), терапию нозокомиальной инфекции у детей лучше проводить линезолидом, который по эффективности не уступает ванкомицину.

Одна из существующих проблем рациональной терапии НП состоит в прогрессивном росте числа микроорганизмов резистентных к тем антибиотикам, которые ранее считались препаратами первого ряда в лечении данной патологии (например, цефалоспорины третьего поколения). Действенной мерой, способной определенно повлиять на рост числа резистентных штаммов, особенно в ОРИТ, является ротация антибиотиков (54, 61). По данным D.Gruson с соавт. (61), подобная тактика в ОРИТ привела не только к стабилизации роста резистентности среди возбудителей ВАП, но и к её снижению; уменьшилась частота ВАП в целом при относительно стабильном контингенте больных. Схематически ротацию антибиотиков можно представить следующим образом (рис. 5).



**Рекомендации по выбору эмпирической терапии НП (по The Safford Guide to Antimicrobial Therapy (2003) с изменениями)**

Нозологическая форма	Рекомендации по антибактериальной терапии		Комментарий
	Терапия выбора	Альтернативная терапия	
<p>Госпитальная пневмония и ВАП у пациентов без нейтропении</p> <p><u>Замечание:</u> в схему инициальной эмпирической терапии НП не следует включать препараты, активные в отношении MRSA, до тех пор, пока данные микробиологического исследования не укажут на этиологическую роль грамположительных кокков в развитии заболевания</p>	<p>Препараты, активные в отношении колиформных бактерий, пневмококков и анаэробов:</p> <p>Меропенем (Меропенабол) – 1,0 г в/в каждые 8 часов;</p> <p>или</p> <p>Имипенем – 0,5 г в/в каждые 6 часов;</p> <p>или</p> <p>Антисинегнойные пенициллины + антисинегнойные аминогликозиды (амикацин);</p> <p>или</p> <p>Цефтазидим (Вицеф) 2,0 г в/в каждые 8 часов + антисинегнойные аминогликозиды (амикацин) ± клиндамицин;</p> <p>или</p> <p>Тикарциллин/клавуланат или пиперациллин/тазобактам + ципрофлоксацин</p> <p>или</p> <p>Цефепим (Максицеф) ± клиндамицин</p>	<p>Препараты, активные в отношении пенициллин-резистентных пневмококков, колиформных бактерий и анаэробов:</p> <p>Тровафлоксацин – 300 мг в/в однократно, затем 200 мг в/в 1 раз в сутки;</p> <p>При подозрении на <i>Legionella spp.</i>-ассоциированную пневмонию:</p> <p>Гатифлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин или тровафлоксацин в качестве монотерапии или в комбинации с азитромицином</p>	<p>Лихорадка и появление в легких инфильтратов не всегда свидетельствуют о развитии НП у пациентов на ИВЛ. Дифференциальная диагностика проводится с использованием количественного культурального исследования: БАЛ (<math>&gt;10^4</math> КОЕ/мл) или защищенная браш-биопсия (<math>&gt;10^3</math> КОЕ/мл)</p>
<p>НП у пациентов с нейтропенией (нейтрофилов в общем анализе крови <math>&lt;500 / \text{мм}^3</math>)</p> <p><u>Замечание:</u> установлено, что в развитии НП нередко участвуют патогенные грибы</p>	<p>Тот же выбор препаратов, что и для лечения НП у пациентов без нейтропении; не следует включать анти-MRSA препараты в инициальную схему терапии, за исключением случаев, когда предполагается (доказана) этиологическая роль грамположительных кокков в развитии НП (например, у пациентов с бактериемией, вызванной <i>S. aureus</i>, велика вероятность гематогенной диссеминации в легкие или в случае высокой вероятности развития НП, вызванной резистентными пневмококками (менингит)); не следует использовать антигрибковые препараты (амфотерицин) при недоказанной роли грибов в этиологии НП или до тех пор, пока не будет клинически доказана безуспешность инициальной антибактериальной терапии (через 48–72 ч)</p>	<p>Неэффективность терапии иногда обусловлена участием резистентных пневмококков в этиологии НП.</p> <p>Схема лечения НП, в принципе, может базироваться на схемах терапии нейтропенической лихорадки</p>	

Тяжелое течение НП, особенно в общесоматическом отделении стационара, нередко приводит к формированию критических состояний, когда необходима поддерживающая интенсивная терапия (табл. 7).

Следует помнить, что развитие критического состояния в случаях, если оно не связано с приемом антибиотиков, не требует отмены антибактериальной терапии.

Как было указано выше, назначение антибиотиков с учетом их фармакокинетических/фармакодинамических особенностей является фактором, оптимизирующим антибактериальную терапию у пациентов с НП. Так, наиболее используемыми препаратами являются бета-лактамы, имеющие определенные особенности, которые заключаются в том, что это препараты с время-зависимым бактерицидным действием (табл. 8), т. е. наибольшая гибель бактерий наблюдается в том случае, когда в очаге инфекции как можно дольше поддерживаются концентрации антибиотиков, превышающие  $МПК_{90}$  в 4 раза. Интермиттирующий режим дозирования для бета-лактамов с коротким периодом полувыведения не обеспечивает условий, когда в течение всего интервала времени между назначением доз в сыворотке крови и, самое главное, в очаге инфекции – легких – поддерживаются стабильные концентрации антибиотика. В настоящее время имеется достаточное количество как экспериментальных (10,

15, 74), так и клинических исследований, указывающих на то, что оптимизировать терапию НП возможно, используя длительную внутривенную инфузию бета-лактамов, особенно у больных, находящихся в ОРИТ (62).

Как показали исследования D. Nicolau и соавт. (12), использование 24-часовой внутривенной инфузии цефтазидима в лечении больных с тяжелыми нозокомиальными пневмониями позволяет максимально увеличить время, когда концентрация антибиотика остается выше  $МПК$  в отношении нозокомиальной микрофлоры как в сыворотке крови, так и в тканях легкого, причем с меньшей в 2 раза суточной дозой антибиотика. Авторы рекомендуют придерживаться следующей дозировки – 1 г цефтазидима в/в болюсно в качестве нагрузочной дозы, затем 3 г цефтазидима в/в капельно в течение 24 часов.

S. Jaruratanasirikul с соавт. (17) в ходе проведенного рандомизированного исследования по режимам введения цефепима у больных с бактериемией, вызванной грамотрицательной флорой, пришли к выводу, что предпочтительно назначать препарат в виде длительной (24-часовой) инфузии, поскольку только с помощью данного режима удастся добиться оптимальных фармакодинамических параметров антибиотика с соответствующей клинико-бактериологической эффективностью.

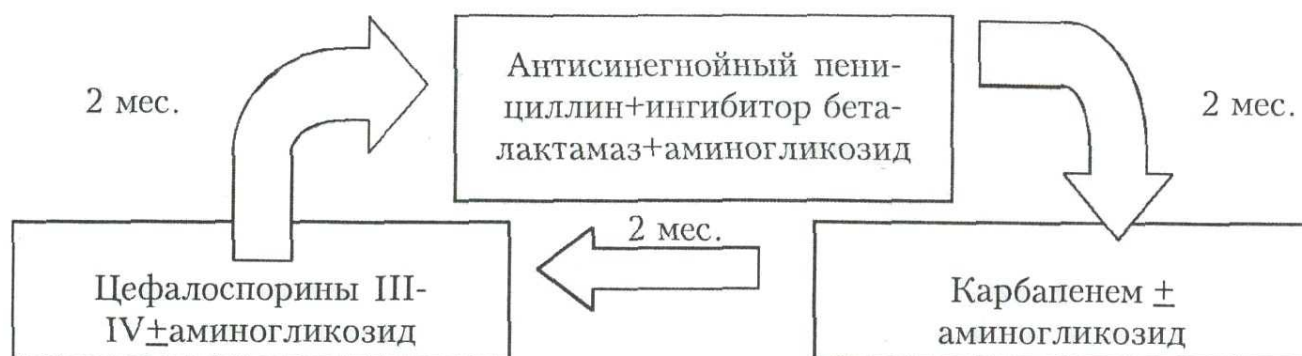


Рис. 5. Схема ротации антибиотиков для лечения НП в ОРИТ

**Некоторые симптомы, возможное развитие которых у пациентов с НП  
требует интенсивной терапии**

Симптомы	Поддерживающая терапия	Меры в случае безуспешности первичной терапии
<p>В динамике – прогрессирующее ухудшение состояния вплоть до нарушения ментального статуса</p> <p>ЧДД &gt; 30 в мин</p> <p>Диастолическое АД &lt; 60 мм рт. ст</p> <p>Мочевина крови &gt; 7 ммоль / л</p> <p>Гипоксия – PaO<sub>2</sub> &lt; 8 кПа</p> <p>Гиперлейкоцитоз &gt; 30000 мм<sup>3</sup></p> <p>Альбумины крови &lt; 30 г / л</p> <p>Появление эпизодов фибрилляции предсердий</p> <p>Прогрессирующие сливные лобарные очаги в легких</p>	<p>Подача кислорода через маску</p> <p>В/в введение жидкости</p> <p>Интродропная поддержка</p>	<p>Перевод больного в ОРИТ для терапии сердечной и дыхательной недостаточности + мониторинг</p>

Таблица 8

**Распределение антибиотиков по фармакодинамическим параметрам (по W. Craig, 1996)**

Группы	Фармакодинамика	Важнейшие ФД/ФК параметры	Антибиотики	Цель режима дозирования
I	Зависимый от концентрации бактерицидный эффект	C <sub>max</sub> /МПК ПФК/МПК	<p>Аминогликозиды</p> <p>Фторхинолоны</p> <p>Тетрациклины</p> <p>Азитромицин</p> <p>Ванкомицин</p>	<p>Достижение максимальной пиковой концентрации препарата в сыворотке крови (очаге инфекции)</p>
II	Зависимый от времени экспозиции бактерицидный эффект	t > МПК	<p>Пенициллины</p> <p>Цефалоспорины</p> <p>Азтреонам</p> <p>Карбапенемы</p> <p>Макролиды</p> <p>Клиндамицин</p>	<p>Максимальное сохранение препарата в сыворотке крови и очаге инфекции в концентрациях, превышающих МПК</p>

J.H. Dalle с соавт. (18) сообщают о хорошей переносимости длительной внутривенной инфузии цефтазидима (65 мг/кг цефтазидима – нагрузочная доза + амикацин 25 мг/кг/день + ванкомицин 50 мг/кг/сут, затем внутривенно капельно цефтазидим 200 мг/кг/сут) при терапии инфекционных осложнений у онкобольных, детей с нейтропенией; авторы рекомендуют использовать указанный режим при лечении бета-лактамами тяжелых инфекций, в том числе нозокомиальных пневмоний, в педиатрической практике.

По данным J.L. Kuti с соавт. (20, 21), только с использованием длительной инфузии стандартной дозы (9–13,5 г/сут) пиперациллина/тазобактама при лечении больных с синегнойной инфекцией различной локализации удастся добиться стабильных концентраций антибиотика в сыворотке крови, в 12–15 раз превышающих МПК для чувствительных штаммов *P. aeruginosa* с МПК 3–4 мкг/мл (табл. 9).

Карбапенемы – единственные из бета-лактамов, способные проявлять постантибиотический эффект (ПАЭ) как в отношении грамположительных кокков, так и грамотрицательных аэробов. Это свойство карбапенемов является аргументом в пользу выбора интермиттирующего режима при терапии меропенемом или имипенемом. К тому же карбапенемы отличаются нестабильностью в растворах при комнатной температуре в течение суток.

То, что фторхинолоны и аминогликозиды – препараты первой группы – демонстрируют зависимый от концентрации бактерицидный эффект, было доказано работами W. Craig (15, 16), R. Moore (23), S. Preston с соавт. (24), A. Forrest с соавт. (26), D. Gilbert (25). Максимальная эрадикация бактерий, чувствительных к аминогликозидам, наблюдалась при концентрациях препаратов, в 10–12 раз превышающих МПК (23). Таким образом, оптимальным режимом при терапии аминогликозидами является введение всей суточной дозы того или иного препарата однократно внутривенно в виде короткой инфузии. Указанный режим, наряду с хорошей биодоступностью, создает максимально превышающие МПК-концентрации в очаге инфекции (23, 25). Безусловным ограничением в дальнейшем повышении дозы аминогликозидов является их ото- и нефротоксические эффекты.

Одной из предпосылок однократного введения всей суточной дозы аминогликозидов является также выраженный ПАЭ препаратов (23, 25). ПАЭ свойственен также фторхинолонам, которые, как и аминогликозиды, способны накапливаться в лейкоцитах и усиливать последствие антибиотика.

Для фторхинолонов оптимально создание в очаге инфекции концентраций, в 10 раз превышающих МПК (11). Поскольку очень высокие концентрации фторхинолонов способны вызвать нежелательные реакции со

Таблица 9

**Рекомендуемые дозы пиперациллина/тазобактама при лечении внебольничной и нозокомиальной пневмонии (у пациентов с нормальной функцией почек)**

	Внебольничная пневмония	Нозокомиальная пневмония
Нагрузочная доза	2,25 г в/в болюсно в течении 30 мин	2,25 г в/в болюсно в течении 30 мин
Длительная инфузия	9 г на 150 мл раствора, скорость инфузии 7 мл/мин	13,5 г на 150 мл раствора, скорость инфузии 7 мл/час

**Положения, требующие рассмотрения при безуспешности инициальной антибактериальной терапии**

Положение для обсуждения	Действия
Корректен ли диагноз?	Пересмотреть историю болезни и данные параклинических исследований
Правильно ли поставлен микробиологический диагноз?	Повторное микробиологическое исследование, пересмотр прежних данных. Коррекция антибиотикотерапии
Резистентен ли наиболее вероятный возбудитель НП (предполагаемый эмпирически или выявленный при бактериологическом исследовании) к используемому антибиотику?	Смена антибактериального препарата. Дальнейшее микробиологическое исследование. Обсуждение данного конкретного случая НП и результатов микробиологических тестов с клиническим фармакологом и микробиологом
Имелись (имеются) ли у пациента фоновые (сопутствующие) заболевания легких и плевры?	Пересмотреть историю болезни. Провести дополнительное рентгенологическое исследование
Имеются ли фоновые (сопутствующие) соматические заболевания – сахарный диабет, заболевания крови, онкопатология?	Провести соответствующее обследование
Каково общее состояние больного, какова степень (тяжесть) изменений гомеостаза (дегидратация, пониженное питание)?	Клиническое дообследование
Имеются ли осложнения НП (эмпиема, абсцессы, эндокардит)?	Клиническое и специальное дообследование. Повторная рентгенография органов грудной клетки
Имеется ли у пациента сопутствующий иммунодефицит?	Специальное дообследование, тесты на ВИЧ-инфекцию

стороны нервной системы пациента (24), рационально разделять суточную дозу фторхинолонов на 2–3 введения.

*Отсутствие положительной динамики в течение 48 часов от начала лечения требует пересмотра тактики ведения пациента и, самое главное, схемы антибактериальной терапии.*

В табл. 10 приведены некоторые вопросы, которые должен решить врач в случае безуспешности предшествующего лечения.

### **ПРОФИЛАКТИКА НП**

В настоящее время врачи располагают данными большого числа контроли-

руемых исследований, доказывающих преимущества того или иного метода профилактики НП. Большой популярностью пользуется предложенная Center for Diseases Control and Prevention (CDS) система рекомендаций по профилактике НП как в обычных отделениях больниц, так и ВАП в отделениях интенсивной терапии (63). Однако для практического здравоохранения система научной аргументации различных методов профилактики, вокруг которой и строятся рекомендации, несколько громоздка. В «A Guide to infection Control in the Hospital» (2002) даются конкретные рекомендации по профилактике НП

в целом и ВАП в частности. Ниже приводятся основные профилактические направления в деятельности персонала больниц по предупреждению этих серьезных инфекционных заболеваний.

Меры по профилактике НП в целом (6, 34):

1) мытье рук после контакта с каждым пациентом и использование перчаток для физикального обследования и манипуляций (самый действенный способ, позволяющий предотвратить перекрестную контаминацию, особенно в ОРИТ) (67);

2) тщательная очистка всей дыхательной аппаратуры и устройств, подлежащих дезинфекции и стерилизации;

3) качественная стерилизация оборудования и предметов для оксигенотерапии, включая дыхательные мешки;

4) адекватная стерилизация и дезинфекция комнатных увлажнителей воздуха;

5) использование для небулайзеров только стерильных растворов;

6) избегать попадания конденсата из дыхательных трубок в дыхательные пути (у пациентов, находящихся на ИВЛ);

7) не рекомендуется производить замену дыхательного контура чаще, чем каждые 48 часов;

8) тщательная санация трахеобронхиального дерева у пациентов на ИВЛ; промывание катетеров для санации производить только стерильными растворами;

9) предотвращение использования любых частей дыхательного оборудования для нескольких пациентов;

10) интубированные (а также тяжелобольные на постельном режиме) пациенты должны находиться в полуположенном положении с приподнятым головным концом кровати на 30°;

11) ограничение использования препаратов для профилактики стрессовых язв и кровотечений;

12) для купирования боли, возни-

кающей в раннем послеоперационном периоде и связанной с кашлем и глубоким дыханием, следует использовать анальгетики центрального действия;

13) не проводить рутинно системную антибиотикопрофилактику НП;

14) необходимо проводить изоляцию/групповую изоляцию пациентов с инфекциями, вызванными полирезистентными микроорганизмами, в том числе MRSA.

Меры по профилактике ВАП (6, 34, 64):

1) обучение и тренировка медицинского персонала ОРИТ;

2) надзор за пациентами высокого риска для прогнозирования тенденций и вспышек ВАП в ОРИТ;

3) соблюдение мер по прерыванию путей передачи инфекции из экзогенных источников (дезинфекция и уход за оборудованием, соблюдение барьерных мер предосторожности при контакте с секретом дыхательных путей, тщательное мытье рук и т. д.);

4) использование адекватных современных методов диагностики ВАП с целью снижения нерационального и нецелевого использования антибиотиков и, следовательно, развития резистентности микроорганизмов;

5) предотвращение аспирации содержимого ротоглотки: при зондовом кормлении и наличии назогастрального зонда – приподнятый головной конец кровати на 30°, по возможности, быстрое прекращение зондового питания и скорейшее удаление назогастрального зонда, эффективное дренирование подсвязочного пространства, контроль перистальтики кишечника;

6) использование сукральфата для профилактики стрессовых язв (избегать использования H<sub>2</sub>-блокаторов).

Относительно новым направлением в предотвращении ВАП является использование методов, снижающих ко-

лонизацию ротоглотки и ЖКТ патогенными микроорганизмами – селективной деконтаминации (СД) ЖКТ.

R.D'Amico с соавт. и J. Flathery с соавт. (75, 76) приводят некоторые наиболее распространенные режимы СД у пациентов ОРИТ (табл. 11).

Наряду с местной профилактикой, авторы рекомендуют системное использование антибиотиков, таких, как цефтриаксон по 1 г 1 р/сутки в/в или цефотаксим по 1 г 2 р/сутки в/в или 2 г 1 р/сутки в/в капельно медленно. По данным 33 контролируемых исследований, анализ которых приводит R.D'Amico с соавт. (75), использование режимов селективной деконтаминации вместе с системным введением антибиотиков снижает летальность от

респираторных инфекций среди пациентов ОРИТ с 30% до 24%.

По мнению J.M. Sirvent с соавт. (65), целесообразно разделять антибиотикопрофилактику ВАП по продолжительности проведения на длительный (весь период ИВЛ) и короткий курсы. К первому можно отнести указанные выше режимы селективной деконтаминации вместе с системным использованием антибактериальных препаратов, ко второму – системное применение антибактериальных препаратов коротким (не более 24 часов) курсом. Перспективы дальнейшего использования авторы видят во втором направлении, однако пока еще не получено достаточно достоверных данных, доказывающих его преимущества.

Таблица 11

**Режимы селективной деконтаминации ЖКТ у пациентов ОРИТ (75, 76)**

Препараты	Режимы использования
Полимиксин 2% Гентамицин 2% Амфотерицин В 50 тыс. ЕД	1 г густой пасты смазывать слизистую полости рта 4 р/день
Полимиксин 0,1 г Гентамицин 0,08 г Амфотерицин В 150 тыс. ЕД	По 10 мл 4 раза в день вводить в желудок через назогастральный зонд

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

То, что подразумевается под термином «нозокомиальная пневмония», до настоящего времени является предметом дискуссий. Большинство специалистов склоняются к мнению, что НП – это особая нозологическая форма инфекционного поражения легких, возникающая на фоне ряда отягощающих факторов (наличие у больного основного заболевания, по поводу которого проводится базовое лечение, фактор оперативной агрессии при проведении полостных операций, полирезистентность микрофлоры и т. д.).

Диагностика НП – удел опытных специалистов. В формулировке диагноза должны принимать участие как клиницисты, так и врачи парамедицинских специальностей, прежде всего рентгенологи и микробиологи.

В спектре антимикробных препаратов выбора и резерва для обеспечения рациональной терапии НП широко присутствуют цефалоспорины III–IV поколений (наряду с карбапенемами и респираторными фторхинолонами).

## ЛИТЕРАТУРА

1. Боровик А.В., Руднов В.А. Нозокомиальная пневмония при проведении продленной ИВЛ/Вест. интенсивной терапии. 1996. №2-3. С. 29-33.
2. Внебольничная пневмония у взрослых: Пособие для врачей. Смоленск: МАКМАХ, 2003. 54 с.
3. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Белоцерковский Б.З. и др. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких, у хирургических больных. М., 2000. 43 с.
4. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Белоцерковский Б.З., Гельфанд Е.Б., Карабак В.И., Алексеева Е.А. Лечение нозокомиальной пневмонии, связанной с искусственной вентиляцией легких, у хирургических больных. *Consilium Medicum*, 2001. Т. 3. № 7.
5. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии: Под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. М., Боргес, 2002. 383 с.
6. Руководство по инфекционному контролю в стационаре: Пер. с англ.: Под ред. Р. Венцеля, Т. Бревера, Ж.-П. Бутцлера. Смоленск: МАКМАХ, 2003. 272 с.
7. Руднов В.А. Проблема вентилятор-ассоциированной пневмонии. В кн.: Антимикробная терапия тяжелых инфекций в стационаре. М.: Центр по биотехнологии, медицине и фармации, 2003. С. 59-75.
8. Страчунский Л.С., Решедько Г.К. с соавт. Рекомендации по оптимизации антимикробной химиотерапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями в ОРИТ: Пособие для врачей. Смоленск: Боргес, 2002. 22 с.
9. Стецюк О. Грамотрицательные возбудители нозокомиальной инфекции. Материалы международной конференции Нозокомиальная инфекция в отделениях интенсивной терапии. 22-23 июня 1998 г. М. С. 9-10.
10. Cars O. Efficacy of b-lactam antibiotics: integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Diagn Microbiol. Infect. Dis.* 1997; 27: 29-33.
11. Quintiliani R., Nicolau D.P., Nightingale C.H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic principles in antibiotic usage. *Infectious Diseases and Antimicrobial Therapy of Ears, Nose and Throat*. Ed. by Johnson J.T. et al. 1st ed. 1997: 48-55.
12. Nicolau D.P., Nightingale C.H., Quintiliani R. Continuous infusion of beta-lactams: a pharmacodynamic approach. *Infect. Dis. Clin. Pract.* 1997; 7: 432-434.
13. Nicolau D.P., Loeser S.E., Quintiliani R., Nightingale C.H. Pharmacokinetics of continuous and intermittent ceftazidime in ICU patients with nosocomial pneumonia In: Program and Abstracts of the 20<sup>th</sup> ICC. Sydney, 1997. P. 49.
14. Craig W. Interrelationship between pharmacokinetics and pharmacodynamics in determining dosage regimens for broad-spectrum cephalosporins. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 1995; 22: 89-96.
15. Craig W. Pharmacokinetics/pharmacodynamics parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 26: 1-12.
16. Craig W., Dalhoff A. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of fluoroquinolones in experimental animals. In: Kuhlman J., Dalhoff A., Zeiler H. eds. *Handbook of experimental pharmacology*. Vol. 127: quinolone antibacterials (in press).
17. Jaruratanasirikul S., Sriwiriyaajan S., Ingviya N. Continuous infusion versus intermittent administration of cefepime



in patients with Gram-negative bacilli bacteraemia. *J. Pharm Pharmacol.* 2002, Dec; 54(12): 1693–1696.

18. Dalle J.H., Gnansounou M., Husson M.O., Lambilliotte A., Mazingue F., Nelken B. Continuous infusion of ceftazidime in the empiric treatment of febrile neutropenic children with cancer/*J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2002, Dec; 24(9): 714–716.

19. Burgess D.S., Waldrep T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of piperacillin/tazobactam when administered by continuous infusion and intermittent dosing. *Clin. Ther.* 2002, Jul; 24(7): 1090–104.

20. Kuti J.L., Nightingale C.H., Quintiliani R., Nicolau D.P. Pharmacodynamic profiling of continuously infused piperacillin/tazobactam against *Pseudomonas aeruginosa* using Monte Carlo analysis. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2002, Sep; 44(1): 51–7.

21. Kuti J.L., Capitano B., Nicolau D.P. Cost-effective approaches to the treatment of community-acquired pneumonia in the era of resistance. *Pharmacoeconomics.* 2002; 20(8): 513–28.

22. Burgess D.S., Hastings R.W., Hardin T.C. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cefepime administered by intermittent and continuous infusion. *Clin. Ther.* 2000; 22: 66–75.

23. Moore R., Leitman P., Smith C. Clinical response to aminoglycoside therapy: importance of the ratio of peak concentration to MIC/*J. Infect. Dis.* 1987; 155: 93–99.

24. Preston S., Drusano G., Bermann A. Prospective development of PD relationship between measures of levofloxacin exposure and measures of patients outcome. In: Abstracts of 36<sup>th</sup> ICAAC. New Orleans, 1996. P. 176.

25. Gilbert D. Once-daily aminoglycoside therapy. *Antimicrob Agents*

*Chemother* 1991; 35: 399–405.

26. Forrest A., Nix D. et al. Pharmacodynamics of intravenous ciprofloxacin in ICU patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993; 37: 1037–81.

27. Bartlett J.G., O’Keefe P., Tally F.P. et al. Bacteriology of hospital-acquired pneumonia. *Arch. Intern. Med.* 1986; 146(5): 868–71.

28. Campbell G.D., Niederman M.S., Broughton W.A. Cunha BA: Nosocomial pneumonia. Diagnostic and therapeutic considerations. *Med. Clin. North. Am.* 2001, Jan; 85(1): 79–114.

29. Crowe H.M. Nosocomial pneumonia: problems and progress. *Heart Lung.* 1996, Sep-Oct; 25(5): 418–21.

30. Marik P.E. Aspiration pneumonia and aspiration pneumonia. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344(9): 665–71.

31. Nseir S., DiPompeo C., Promier P. Nosocomial tracheobronchitis in mechanically ventilated patients: incidence, etiology and outcome. *Eur. Respir. J.* 2002; 20: 1483–1489.

32. Mayhall C.G. Nosocomial pneumonia. Diagnosis and prevention. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 1997, Jun; 11(2): 427–57.

33. Pennington J.E. Nosocomial pneumonias. *Curr. Opin. Infect. Dis.* 1992; 5: 505–11.

34. A Guide to Infection Control in the Hospital. An official publication of the International Society for Infectious Diseases. 2th Edition/Editors: R. Wenzel, T. Brewer, J.-P. Butzler. BC Decker Inc. Hamilton, London, 2002.

35. Bergogne-Berezin E. Current guidelines for the treatment and prevention of nosocomial infections. *Drugs.* 1999, Jul; 58(1): 51–67.

36. Fagon J.Y., Chastre J., Vuagnat A., Trouillet J.L., Novara A., Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units.

JAMA. 1996, Mar 20; 275(11): 866–9.

37. Spencer R.C. Epidemiology of infection in ICUs. *Intensive Care Med.* 1994, Nov; 20 Suppl. 4: S2–6.

38. Weber D.J., Raasch R., Rutala W.A. Nosocomial infections in the ICU: the growing importance of antibiotic-resistant pathogens. *Chest.* 1999, Mar; 115(3 Suppl.): 34S–41S.

39. Fagon J.Y., Chastre J., Vuagnat A., Trouillet J.L., Novara A., Gibert C. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA.* 1996, Mar 20; 275(11): 866–9.

40. Bergogne-Berezin E. Current guidelines for the treatment and prevention of nosocomial infections. *Drugs.* 1999, Jul; 58(1): 51–67.

41. Kmietowicz Z. Hospital infection rates in England out of control. *News. BMJ.* 2000; 320: 534.

42. Fagon J.Y., Chastre J., Hance A.J., Montravers P., Novara A., Gibert C. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am. J. Med.* 1993 Mar; 94(3): 281–8.

43. Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the United States. *National Nosocomial Infections Surveillance System. Pediatrics.* 1999, Apr; 103(4): e39.

44. Jarvis W.R. Selected aspects of the socioeconomic impact of nosocomial infections: morbidity, mortality, cost, and prevention. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1996, Aug; 17(8): 552–7.

45. McFarlane J.T. Pneumonia. *Med Intern.* 1991; 90: 3732–39.

46. Delclaux C., Azoulay E. Inflammatory response to infectious pulmonary injury. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003, Aug; 42: 10s–14s.

47. Pingleton S., Fagon J., Leeper K. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia:

criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest.* 1992; 102: 458–65.

48. Fagon J., Chastre J., Wolff M. et al. Invasive and noninvasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomised trial. *Ann. Intern. Med.* 2000; 132: 621–30.

49. Griffin J., Meduri G. New approaches in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Med. Clin. North. Am.* 1994; 115: 1076–84.

50. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with hospital-acquired pneumonia in intensive care unit: ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 387–94.

51. Fagon J.Y., Chastre J. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in ALI/ARDS patients/ *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003, Aug; 42: 77s–83s.

52. Cunha BA: Nosocomial pneumonia. Diagnostic and therapeutic considerations. *Med. Clin. North. Am.* 2001, Jan; 85(1): 79–114.

53. Cunha BA: Monotherapy for nosocomial pneumonias. *Antibiot. Clin.* 1998; 2: 34–7.

54. Kolleff M., Vlasnik J., Sharpless L. et al. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am. J. respire. Crit. Care. Med.* 1997; 156: 1040–8.

55. Burgess D., Nathisuwam S. Cefepime, pip/taz, gentamicin, ciprofloxacin and levofloxacin alone and in combination against *P.aeruginosa*. *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.* 2002; 44(1): 35–41.

56. Kolleff M. Ventilator-associated pneumonia: the importance of initial empiric antibiotic selection. *Infect Med.* 2000; 17: 278–83.

57. Carted A., Hornick D. Therapy for ventilator-associated pneumonia. *Chest.* 1999; 20(3): 681–91.

58. Lorenz J., Bodmann K.F., Bauer T.T., Ewig S., Trautmann M., Vogel F. Nosocomial pneumonia: prevention, diagnosis, treatment. *Pneumologie*. 2003, Sep; 57(9): 532-45.
59. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2003 (33d edition). Antimicrobial Therapy Inc. 2003.
60. Jantusch B.A., Deville J., Adler S. et al. Linezolid for the treatment of children with bacteremia or nosocomial pneumonia caused by resistant gram-positive bacterial pathogens. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 2003, Sep; 22(9 Suppl): S164-71.
61. Gruson D., Helbert G., Vargas F. et al. Strategy of antibiotic rotation: long term effect on incidence and susceptibilities of Gram-negative bacilli responsible for ventilator-associated pneumonia. *Crit. Care Med.* 2003; 31(7): 2074-6.
62. Boselli E., Breilh D., Duflo F., Saux M.C., Debon R., Chassard D., Allaouchiche B. Steady-state plasma and intrapulmonary concentrations of cefepime administered in continuous infusion in critically ill patients with severe nosocomial pneumonia. *Crit. Care Med.* 2003, Aug; 31(8): 2102-6.
63. Center for Diseases Control and Prevention. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 1994; 15: 587-627.
64. Guidelines for Prevention of Nosocomial Pneumonia. *MMWR*. 1997; 46(RR-1): 1-79.
65. Sirvent J.M., Torres A. Antibiotic prophylaxis strategies in the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2003, Aug; 4(8): 1345-54.
66. McCrory R., Jones D.S., Adair C.G., Gorman S.P./J. *Pharm. Pharmacol.* 2003, Apr; 55(4): 411-28.
67. Handwashing Liaison Group. Hand washing. A modest measure with big effects. *BMJ*. 1999; 318: 686-686.
68. Girou E. Prevention of nosocomial infections in acute respiratory failure patients. *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003, Aug; 42: 72s-76s.
69. Sirvent J.M., Torres A. Antibiotic prophylaxis strategies in the prevention of ventilator-associated pneumonia. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2003, Aug; 4(8): 1345-54.
70. Rello J., Ausina V., Ricart M. et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1993; 104: 1230-35.
71. Cook D. Ventilator-associated pneumonia: perspectives on the burden illness. *Intensive. Care Med.* 2000; 26(1): 31-37.
72. Kinnear W., Finch R., Pilkington R., Mcfarlane J. Nosocomial lower respiratory tract infection in surgical wards. *Thorax*. 1990; 45: 187-9.
73. George D.L. Epidemiology of nosocomial pneumonia in intensive care unit patients. *Clin. Chest. Med.* 1995; 16: 29-44.
74. Roosendaal R., Bakker-Woudenberg I.A., van den Berg J.C. et al. Therapeutic efficacy of continuous versus intermittent administration of ceftazidime in an experimental *Klebsiella pneumoniae* pneumonia in rats/J. *Infect. Dis.* 1985; 152: 373-378.
75. D. Amico R., Pifferi S. et al. Effectiveness of antibiotic prophylaxis in critically ill adult patients: systematic review of randomized controlled trials *BMJ*. 1998; 316: 1275-85.
76. Flatherty J., Nathan C. et al. Pilot trial of selective decontamination for prevention of bacterial infection in ICU. *J. Infect. Dis.* 1990; 162: 1393-1397.

# **НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ:**

**ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, ДИАГНОСТИКА,**

**ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА**

*Авторы:* К.В. Гайдуль

В.Л. Лимонов

А.А. Муконин

*Корректор:* Г.Д. Головина

*Верстка:* А.Г. Манохин

---

Формат 84×108<sup>1</sup>/<sub>32</sub>. Бумага офсетная. Печать офсетная.

Печ.л. 0,875. Тираж 5000 экз. Заказ № 6

---

Отп. в типографии ИПП «Манускрипт»

630060, г. Новосибирск, ул. Академика Тимакова, 9.

Тел. (3832) 33 49 12.