

НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ У ВЗРОСЛЫХ. РОССИЙСКИЕ НАЦИОНАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

(МОСКВА 2009)¹

Нозокомиальная пневмония (НП) является одним из наиболее часто встречающихся в стационаре инфекционных заболеваний и самым частым – у больных отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Клинические и экономические последствия НП очень значимы, особенно для больных, находящихся на искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ).

В 2006 г. в России было зарегистрировано 25 852 случая НП, показатель заболеваемости составил 0,8 на 1 000 больных. В США в этот же период было зарегистрировано 2 млн больных НП, из которых 88 000 умерли. В целом в нашей стране за последние пять лет не произошло позитивных изменений в работе по учёту и регистрации НП. Регистрация заболеваемости в большинстве лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) остаётся на низком уровне, вместе с тем, по данным Роспотребнадзора, НП в России ежегодно переносят до 8% пациентов, или 2 млн человек.

В настоящих рекомендациях представлена информация о начальной оценке и ведении взрослых пациентов с НП. Основными движущими силами для разработки данных рекомендаций стали рост резистентности возбудителей НП, приведший к необходимости пересмотра существовавших подходов к выбору эмпирической антибактериальной терапии, а также понимание того, что избыточное применение антимикробных препара-

тов является одним из главных факторов, способствующих росту резистентности микроорганизмов.

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 конкретному отделению следует учитывать особенности этиологии и резистентности основных возбудителей НП в различных стационарах.

В основу настоящих рекомендаций легли два документа: рекомендации по диагностике, лечению и профилактике НП, принятые в 2005 г. Российским респираторным обществом, Межрегиональной ассоциацией клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии и Федерацией анестезиологов и реаниматологов России (Чучалин А. Г. и соавт., 2005), а также методические рекомендации по НП в хирургии, принятые Российской ассоциацией специалистов по хирургическим инфекциям в 2003 г. (Гельфанд Б. Р. и соавт., 2003).

МЕТОДОЛОГИЯ

Рекомендации составлены на основе принципов доказательной медицины. Использована оценочная шкала степени доказательности данных GRADE – системы градации и оценки качества рекомендаций (табл. 1) (Bellomo R., Bagshaw S. M., 2006).

Таблица 1

Система GRADE – система градации и оценки качества рекомендаций

Уровень доказательств по шкале GRADE	Определение	Исследования	Уровень рекомендаций
Высокий	Последующие исследования не изменят нашего доверия к полученным результатам	Рандомизированные исследования и/или их метаанализ	A
Средний	Последующие исследования, вероятно, изменят наше доверие к результатам	Хорошо проведённые, но имеющие высокий уровень альфа- и бета-ошибки рандомизированные исследования	B
Низкий	Последующие исследования в значительной степени изменят оценку полученных результатов	Обсервационные наблюдения, мнения экспертов	C
Очень низкий	Результаты исследования не носят доверительного характера	Случай-контроль	D

¹ Методические рекомендации подготовлены специалистами Российского респираторного общества, Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов», Российской ассоциации специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ), Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), Альянса клинических химиотерапевтов и микробиологов и Российского общества патологоанатомов под редакцией академика РАМН, профессора А. Г. Чучалина, чл.-корр. РАМН, профессора Б. Р. Гельфанда. В данном номере печатается первая часть рекомендаций. Продолжение – в № 6.

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

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Определение

Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония – пневмония, развивающаяся через 48 ч и более после госпитализации, при отсутствии инкубационного периода на момент поступления больного в стационар.

Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ (НПивл), – пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 ч от момента интубации и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков лёгочной инфекции на момент интубации.

Однако во многих случаях у хирургических больных манифестация НП возможна и в более ранние сроки (Чучалин А. Г. и соавт., 2005; Гельфанд Б. Р. и соавт., 2003; Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia, 2005; Kirtland S. H. et al., 1997).

Классификация

Существует определённая зависимость между сроком развития НП, наличием предшествующей антибактериальной терапии (АБТ), фоновым состоянием пациента, этиологической структурой возбудителей и их устойчивостью к антибиотикам.

В зависимости от срока развития НП принято выделять:

- раннюю НП, возникающую в течение первых пяти дней с момента госпитализации, для которой характерны возбудители, чувствительные к традиционно используемым антибактериальным препаратам (АБП);
- позднюю НП, развивающуюся не ранее пятого дня госпитализации, которая характеризуется высоким риском наличия полирезистентных бактерий и менее благоприятным прогнозом.

Однако сам по себе срок возникновения НП (в особенности НПивл), без учёта факторов риска выделения бактерий с высоким уровнем резистентности к антибиотикам, имеет ограниченное значение в силу возможности их участия в этиологии ранней пневмонии, в частности на фоне назначения антибиотиков с целью профилактики или терапии (Fagon J. Y., et al., 1989; Montravers P. et al., 2002; Rello J. et al., 1993). В отечественных ОРИТ излишне широко распространена практика использования АБП с профилактической целью при проведении ИВЛ. В этих условиях этиологическая структура и фенотип резистентности бактерий – возбудителей

«ранней» НПивл приближаются к таковым «поздней» (Trouillet J. L. et al., 1998). Определённые затруднения вызывает и отсутствие единого подхода к временному разграничению: срок, отделяющий раннюю пневмонию от поздней, составляет 4-7 дней. Таким образом, выделение ранней пневмонии имеет смысл лишь для крайне узкой субпопуляции пациентов, не получавших АБП.

С практической точки зрения для оптимизации стартовой эмпирической терапии более целесообразно подразделение больных в зависимости от наличия факторов риска антибиотикорезистентности возбудителей НП.

Факторы риска выделения возбудителей НП с множественной устойчивостью к АБП (Bregnon F. et al., 2001; Celis R. et al., 1988; Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia, 2005; Kirtland S. H. et al., 1997; Kollef M. H. et al., 1995; Trouillet J. L. et al., 1998; Rello J. et al., 1993; 1999):

- АБТ в предшествующие 90 дней;
 - НП, развившаяся через пять суток и более от момента госпитализации;
 - высокая распространённость антимикробной резистентности у основных возбудителей в конкретных отделениях стационаров;
 - острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС);
 - госпитализация в течение двух дней и более в предшествующие 90 дней;
 - пребывание в домах длительного ухода (домах престарелых, инвалидов и др.);
 - хронический диализ в течение предшествующих 30 дней;
 - наличие члена семьи с заболеванием, вызванным полирезистентными возбудителями (ПРВ);
 - наличие иммунодефицитного состояния и/или иммуносупрессивная терапия.
- В этой связи оправдано подразделение ранней пневмонии на две группы:
- НП у лиц без факторов риска ПРВ;
 - НП у лиц с наличием факторов риска ПРВ.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Одним из компонентов, характеризующих «индекс здоровья нации», является уровень инфекционной заболеваемости в стране, в том числе заболеваемости нозокомиальными инфекциями (НИ). Заболеваемость НИ в определённой степени отражает качество оказываемой медицинской помощи населению и является одной из значимых составляющих экономического ущерба в практическом здравоохранении.

Проблема НИ и инфекционного контроля в

ЛПУ в целом и в ОРИТ в частности является приоритетной в здравоохранении, поскольку:

- смертность от НИ выходит на первое место в стационарах;
- инфекции, развившиеся в стационарах, значительно увеличивают стоимость и длительность лечения;
- потеря трудоспособности в результате НИ наносит экономический ущерб больному и его семье.

Эпидемиологическое наблюдение является одним из ключевых компонентов инфекционного контроля. Эпидемиологическое наблюдение – это систематический по специальной программе сбор информации о результатах диагностики и лечения пациентов (определённой их группы, в конкретном стационаре или отделении) и факторах, влияющих на исход лечения, а также анализ полученных данных и обеспечение информацией заинтересованных лиц (администрации ЛПУ) для принятия решения о мерах по улучшению качества медицинской помощи. Профилактика НИ является одним из важнейших разделов программы инфекционного контроля. Однако существующий до сих пор в Российской Федерации способ организации профилактики, основанный на внешнем контроле и на устаревших нормативных документах, не обеспечивает достаточной эффективности воздействия (Эпидемиологическое наблюдение: принципы организации и методы проведения, 2004).

Распространённости НИ в ОРИТ способствуют тяжесть состояния больных, возраст и наличие сопутствующих заболеваний, агрессивность и техногенность ИТ, профиль больницы и ОРИТ, характер оборудования и расходного материала, политика применения антимикробных препаратов (АМП) и резистентность микроорганизмов (Белобородов В. Б., 2005; Климова Г. М. и др., 2006; Alberti C. et al., 2002; Gastmeier P. et al., 2003; Morehead R. S., Pinto S. J., 2000; Richard J. et al., 2008).

НИ составляют 44% от всех инфекций в ОРИТ, а у 18,9% больных они развиваются в ходе интенсивной терапии. Риск развития инфекционных осложнений повышается до 60% при длительности госпитализации более пяти дней (Dodek P. et al., 2004; Morehead R. S., Pinto S. J., 2000; Richards M. J. et al., 2000). Эпидемиология НИ в ОРИТ была изучена в мультицентровых исследованиях: European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study (Vincent J. L. et al., 1995), Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an IMCS/ICM (Alberti C. et al., 2002) и EPIC II study (Vincent J. L., 2008). Среди факторов риска развития НИ в ОРИТ называют: длительность ИВЛ, реинтубацию, профилактическое применение антибиотиков, тяжесть состояния больного, сопутствующие заболевания дыхательной системы, ожоги, ней-

рохирургические и кардиохирургические операции, травму, острый респираторный дистресс-синдром, миоплегию, энтеральное питание и др. (Baker A. M. et al., 1996; Conelly S., 1984; Cook D. J., Kollef M. H., 1998; Craig C. P., Cunnion K. M. et al., 1996; Soo Hoo G. W. et al., 2005).

НИ занимает третье место в структуре всех госпитальных инфекционных осложнений после инфекций мягких тканей и мочевыводящих путей и составляет 15-18% (Гельфанд Б. Р. и соавт., 2003; Craven D.E., 2000). Уже в 50-х годах XX в. пневмонию, вызванную грамотрицательными палочками, рассматривали в качестве основной причины смерти в стационарах (Morehead R. S., Pinto S. J., 2000). Этому способствовало расширение использования ИВЛ и антибиотиков (Cook D. J., Kollef M. H., 1998; Craven D. E., 2000). Несмотря на развитие систем инфекционного контроля, НИ и сейчас остаётся наиболее частой инфекцией в ОРИТ. В США НИ стоит на втором месте среди госпитальных инфекций (Craven D. E., 2000; Craven D. E., Steger K. A., 1995). Это осложнение развивается у 0,5-0,8% госпитализированных больных, а в ОРИТ – в 10-15 раз чаще (9-24% при ИВЛ более 48 ч). Высокая летальность определяет её медицинское значение: 10-25% вне ОРИТ и 25-70% в ОРИТ (Heyland D. K. et al., 1999; Papazian L. et al., 1996). НИ значительно ухудшает течение заболевания, увеличивает летальность, длительность госпитализации и стоимость лечения (Bercault N., Boulain T., 2001; Bregeon F. et al., 2001; Rello J. et al., 2002). Особенно остро проблема стоит в ОРИТ хирургического профиля (Гельфанд Б. Р. и др., 2000; Cunnion K. M. et al., 1996).

Удельный вес НИ в ИВЛ составляет от 16,8 до 68% в структуре госпитальной пневмонии (Гельфанд Б. Р. и др., 2003; Климова Г. М. и др., 2006; Rello J. et al., 2002; Hunter J. et al., 2007; Kollef M. H., 1999; Shorr A. F., Kollef M. H., 2005). Многоцентровое европейское исследование, проведённое в 1995 г., показало, что НИ в ИВЛ являлась наиболее часто встречаемой НИ у больных, требующих ИВЛ (Vincent J. L. et al., 1995). Частота НИ в ИВЛ варьировала от 6 до 30 случаев на 100 больных или 15 на 1 000 дней ИВЛ (Alberti C. et al., 2002; Craven D. E., 2000; Craven D. E., Steger K. A., 1995). Аналогичные данные приводят J. Chastre и J. Fagon, которые указывают, что риск развития НИ в ИВЛ составляет 8-27% или 5-10 случаев на 1 000 дней ИВЛ (Chastre J., Fagon J. Y., 2002). Результаты изучения НИ в 207 больницах Великобритании показали, что у 28% пациентов при проведении ИВЛ развивается НИ в ИВЛ (Hunter J. et al., 2007). Многоцентровое исследование 2006 г., касающееся 28 ОРИТ в США и Канаде, показало наличие НИ в ИВЛ у 20% больных при ИВЛ (A randomized trial of diagnostic techniques

for ventilator-associated pneumonia, 2006). Наиболее часто НПивл развивается у больных хирургического профиля – у 22% при ИВЛ более двух суток (Гельфанд Б. Р. и др., 2000).

Доказательством важности проблемы НПивл может служить тот факт, что за последние восемь лет было опубликовано около 300 обзоров, касающихся этой темы (Baker A. M. et al., 1996). По объёму исследований это сопоставимо с проблемой сепсиса и синдрома острого лёгочного повреждения (Chinsky K. D., 2002). Такое количество работ, на наш взгляд, связано с отсутствием единства по вопросам идентификации, предотвращения и интенсивной терапии НПивл, о чём свидетельствуют данные европейского аудита (Richard J. et al., 2008).

Данные, касающиеся влияния НПивл на исходы, атрибутивную летальность, мер профилактики, опубликованные в многочисленных исследованиях, часто различаются. Это связано с разным дизайном исследований: особенностями национальной системы здравоохранения, типом больницы и ОРИТ, тяжестью состояния больных (Chinsky K. D., 2002; Cook D. J., Kollef M. H., 1998; Kollef M. H., 1999; Dodek P. et al., 2004; Rello J. et al., 2002; Shorr A. F., Kollef M. H., 2005; Soo Hoo G. W. et al., 2005; A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia, 2006).

Развитие НПивл значительно ухудшает исходы лечения. Летальность при НПивл у больных на ИВЛ в 1995 г. составляла 24-71% (Bercault N., Boulain T., 2001; Bregeon F. et al., 2001; Papazian L. et al., 1996). Из семи исследований в пяти было показано достоверное увеличение атрибутивной летальности при НПивл (Fagon J. Y. et al., 1993; Heyland D. K. et al., 1999). Улучшение диагностики, совершенствование антимикробной терапии не привело к существенному снижению летальности в настоящее время. Так, по данным «Руководства по лечению НП в Великобритании», опубликованного в 2008 г., летальность при НПивл составляет 24-50% и увеличивается при наличии полирезистентной флоры до 76% (Masterton R. G. et al., 2008).

Распространённость НПивл в конкретном ОРИТ рассчитывают по формуле, предложенной Центром по контролю заболеваемости США: количество случаев НПивл, умноженное на 1 000 и делённое на общее количество дней ИВЛ (Public health focus: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections, 1992). Распространённость НПивл можно оценить только при унификации критериев диагностики, одинаковых для всех ОРИТ. При сравнении полученных результатов необходимо учитывать специфику ЛПУ и ОРИТ. Эти определения должны быть недвусмысленны, высокочувствительны, специфичны, воспроизводимы и, соот-

ветственно, надёжны (Эпидемиологическое наблюдение: принципы организации и методы проведения, 2004; Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia, 2005; Torres A. et al., 2009). Такой подход был использован немецкими исследователями, изучавшими НИ в 227 ОРИТ в течение пяти лет (Gastmeier P. et al., 2003). Унифицированные подходы к диагностике НПивл были созданы в Канаде (A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia, 2006).

Наиболее проверенными на практике являются определения, разработанные Программой нозокомиальных инфекций (Hospital Infections Program) Центров по контролю заболеваемости США (Centers for Disease Control) для Национальной программы эпидемиологического наблюдения за внутрибольничными инфекциями (США) – National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) (Public health focus: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections, 1992).

Создание первого на основе доказательной медицины руководства по НПивл (Guidelines for management of hospital-acquired pneumonia in the UK) было стимулировано Департаментом здравоохранения Великобритании. В нём были использованы данные из 10 руководств, подготовленных на основе мнения экспертов, использовано 6 592 цитаты и 743 статьи (Masterton R. G. et al., 2008). Очевидно, что существует необходимость адаптации предложенных критериев регистрации НПивл для стационаров нашей страны с учётом вида ЛПУ и ОРИТ, характера основного заболевания и тяжести состояния больных.

ФАКТОРЫ РИСКА

Выделяют множество причин, которые определяют высокую частоту развития нозокомиальной инфекции нижних дыхательных путей (Fagon J. Y. et al., 1989; Rello J. et al., 1993; Celis R. et al., 1988; Bregeon F. et al., 2001; Cunnion K. M. et al., 1996; Cook D. J., Kollef M. H., 1998):

- пожилой возраст;
- бессознательное состояние;
- аспирация;
- экстренная интубация;
- длительная (более 48 ч) ИВЛ;
- зондовое питание;
- горизонтальное положение;
- проведение операций и анестезии;
- ОРДС;
- хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ).

Таблица 2
Наиболее значимые факторы риска развития НП

Фактор риска	OR* (95% CI)
Сердечно-лёгочная реанимация	5,13 (2,14-12,26)
Длительная седация	4,40 (1,83-10,59)
Экстренная интубация	7,6 (2,51-12,24)
ИВЛ более 48 ч	3,7 (1,98-11,04)
Оценка по шкале комы Глазго менее 9 баллов	6,78 (2,12-10,68)
Аспирация	9,2 (2,28-12,44)
Оперативное вмешательство	4,2 (2,16-11,92)

Примечание: * отношение шансов (odds ratio) – определяется как отношение шансов события в одной группе к шансам события в другой или как отношение шансов того, что событие произойдет, к шансам того, что событие не произойдет.

Статистический анализ демонстрирует, что практически те же факторы, которые определяют риск развития НП, являются и детерминантами летального исхода при этом осложнении. Вероятность смерти больных повышается при продолжительности ИВЛ более трёх суток на фоне пневмонии, тяжёлом состоянии больных во время начала ИВЛ (АРАСНЕ II > 19 баллов), сопутствующих заболеваниях сердечно-сосудистой системы и лёгких, а также у лиц пожилого и старческого возраста. Оценка тяжести состояния в день начала ИВЛ по АРАСНЕ II является информативной для определения риска развития НПИВЛ в дальнейшем.

Знание этих факторов позволяет своевременно повысить уровень динамического наблюдения, с тем чтобы начать применение адекватной программы профилактики и своевременного лечения развивающегося осложнения.

Независимыми факторами риска неблагоприятного исхода являются выделение возбудителей НП, характеризующихся множественной устойчивостью к АМП, и неадекватная стартовая антимикробная химиотерапия.

ПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

Патогенез нозокомиальной пневмонии

Возникновение инфекционного процесса в лёгких во время госпитализации в стационаре следует рассматривать как результат нарушения баланса между факторами противoinфекционной защиты и факторами, связанными с основным заболеванием или лечением, способствующими попаданию в дыхательные пути значительного количества потенциально патогенных микроорганизмов. Таким образом, обязательным условием развития НП является преодоление механизмов антимикробной защиты, включающих кашель, мукоцилиарный клиренс, местный иммунитет и

др. (Celis R. et al., 1988; Craven D. E., Driks M. R., 1987; Drakulovic M. B. et al., 1999; Ibrahim E. H. et al., 2002; Sirvent J. M. et al., 2000).

Выделяют два вида источников инфицирования нижних дыхательных путей (НДП) – экзогенные и эндогенные.

Эндогенные источники

Эндогенные источники инфицирования НДП имеют ведущее значение в реализации инфицирования. В качестве таковых рассматриваются микрофлора ротоглотки, придаточных пазух носа, носоглотки, желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), кожи, а также возбудители из альтернативных очагов инфекции. В этой связи главными путями эндогенного проникновения инфекции в НДП являются:

- аспирация секрета ротоглотки, содержащего потенциальные возбудители НП;
- аспирация нестерильного содержимого пищевода/желудка;
- гематогенное распространение из отдалённого очага инфекции.

Однако патогенетическое значение отмеченных путей проникновения инфекции в дыхательные пути не равнозначно: основным служит аспирация содержимого ротоглотки, контаминированного бактериями.

Колонизация ротоглотки *S. pneumoniae*, анаэробами, реже *H. influenzae* характерна для многих здоровых людей. Между тем колонизация ротоглотки грамотрицательными бактериями (ГОб), и прежде всего *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, в норме встречается крайне редко. Вероятность орофарингеальной колонизации *P. aeruginosa* и энтеробактериями возрастает по мере увеличения длительности пребывания в стационаре и (или) увеличения степени тяжести заболевания. При этом риск развития НП у пациентов с колонизацией верхних дыхательных путей ГОб возрастает почти в 10 раз по сравнению с лицами без заселения ротоглотки данными микроорганизмами (Craven D. E. et al., 1986; Winterbauer R. H. et al., 1981; Holzappel L. et al., 1993).

Частота аспирации существенно возрастает при нарушении сознания, расстройствах глотания, снижении рвотного рефлекса, замедлении опорожнения желудка, угнетении двигательной активности ЖКТ. Опасность аспирации секрета ротоглотки увеличивается у пациентов, которым проводят ИВЛ, в силу наличия эндотрахеальной интубационной трубки (ЭИТ), препятствующей спонтанной экспекторации мокроты и акту глотания. Бактериальная колонизация ротоглотки при ИВЛ увеличивает риск развития пневмонии из-за возможности миграции бактерий вокруг манжеты интубационной трубки.

Кроме того, присутствие ЭИТ в трахее повреж-

дает локальные механизмы антимикробной защиты, усиливает адгезию бактерий к эпителию, а значит, и колонизацию НДП. Формированию и поддержанию колонизации трахеобронхиального дерева способствует образование биоплёнок на поверхности ЭИТ. Образование биоплёнок характерно для бактерий, обладающих адгезинами, обеспечивающими прикрепление к пластиковым поверхностям и белкам внеклеточного матрикса. В составе биоплёнок бактерии оказываются защищёнными от действия АБП и факторов антимикробной защиты хозяина. Полагают, что в процессе ИВЛ под действием воздушного потока бактерии из биоплёнок могут разноситься в интактные отделы лёгких (Adair C. G. et al., 1999).

Важную роль в патогенезе НП играет транслокация условно-патогенных бактерий из ЖКТ. Значительное число бактерий, обитающих в ЖКТ здорового человека, как анаэробов, так и аэробов, поддерживает адекватную моторную, секреторную и метаболическую функции желудочно-кишечного тракта. Именно анаэробная часть кишечной микрофлоры обеспечивает колонизационную резистентность и подавляет рост потенциально патогенной аэробной бактериальной микрофлоры. Однако при многих тяжёлых хронических заболеваниях и критических состояниях развивается ишемия кишечной стенки и нарушаются моторная, секреторная и барьерная функции кишечника. Происходит ретроградное заселение кишечной микрофлорой верхних отделов ЖКТ, а также из-за нарушения барьерной функции энтероцитов – транслокация бактерий и их токсинов в порталный и системный кровотоки (Pingleton S. K., et al., 1986; Torres A. et al., 1992).

Желудок в норме является стерильным, прежде всего вследствие кислой реакции его содержимого. Колонизации желудка кишечной флорой способствуют исходная ахлоргидрия/гипохлоргидрия, неадекватная энтеральная нутритивная поддержка (или её полное отсутствие), наличие назоинтестинального дренирования, назначение лекарственных средств, повышающих рН желудочного содержимого (антациды, H_2 -блокаторы, ингибиторы протонной помпы).

Экзогенные источники

К экзогенным источникам инфицирования лёгких относят объекты внешней среды, прямо или опосредованно соприкасающиеся с дыхательными путями больного. Это воздух, ингалируемые медицинские газы, оборудование для проведения ИВЛ (эндотрахеальные и трахеостомические трубки, респираторы, дыхательные контуры, катетеры для санации трахеобронхиального дерева, бронхоскопы), а также микрофлора других

пациентов и медицинского персонала.

Диагностика нозокомиальной пневмонии

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

1. Появление на рентгенограмме «свежих» очагово-инфильтративных изменений в лёгких.
2. Два из приведённых ниже признаков:
 - лихорадка $> 38,3^{\circ}C$;
 - бронхиальная гиперсекреция;
 - $PaO_2/FiO_2 < 240$.
3. Два из приведённых ниже признаков:
 - кашель, тахипноэ, локально выслушиваемые инспираторная крепитация, влажные хрипы, бронхиальное дыхание;
 - лейкопения ($< 4,0 \times 10^9/л$) или лейкоцитоз ($> 12,0 \times 10^9/л$), палочкоядерный сдвиг ($> 10\%$);
 - гнойная мокрота/бронхиальный секрет (> 25 полиморфно-ядерных лейкоцитов в поле зрения при малом увеличении – $\times 100$).

Однако на практике представленные клинические, лабораторные и рентгенологические критерии в диагностике НП оказываются не вполне надёжными, особенно у пациентов, находящихся на механической вентиляции. Сходную картину могут давать тромбоэмболия ветвей лёгочной артерии с развитием инфаркта лёгкого, ателектазы, лекарственные реакции, лёгочные геморрагии, острый респираторный дистресс-синдром и др. Клинический диагноз НП в 10-29% случаев не находит подтверждения при аутопсии; с другой стороны, обнаруживаемая при аутопсии НП оказывается нераспознанной по данным прижизненного клинико-рентгенологического обследования в 20-40% случаев.

При подозрении на НП все пациенты должны подвергаться определённому клиническому обследованию. Оно включает изучение истории заболевания, учёт специфических клинических ситуаций, предполагающих большую вероятность конкретных возбудителей заболевания (см. раздел «Этиология»), физическое обследование.

Лучевая диагностика нозокомиальной пневмонии²

Рентгенография грудной клетки в переднезадней и боковой проекциях является обязательной составляющей клинического обследования у больных с подозрением на пневмонию.

В большинстве случаев полученных при этом данных достаточно для выявления изменений лёг-

² Материал по лучевой диагностике предоставлен М. А. Максимовой, врачом-рентгенологом ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова, Москва.

ких, определения их характеристик (очаговые, инфильтративные изменения), оценки их объёма и выявления осложнений (полостей распада, абсцессов, плеврита и т. д.). При этом следует иметь в виду, что примерно у 10% пациентов с пневмонией патологических изменений на рентгенограммах грудной клетки не выявляется, а у пациентов с иммунодефицитом различного генеза этот процент может достигать 20-30%.

Компьютерная томография органов грудной клетки вследствие высокой разрешающей способности и отсутствия суммационного эффекта является наиболее чувствительным методом оценки лёгочной паренхимы и органов средостения. При пневмониях она используется главным образом со следующими целями:

- для исключения предрасполагающих заболеваний (хронической обструктивной болезни лёгких, опухолей, тромбоэмболии лёгочной артерии, инфаркта лёгких, отёка лёгких, респираторного дистресс-синдрома, гиповентиляции и т. д.);
- для дифференцирования между инфильтративными изменениями, ателектазами и плевральным выпотом;
- для прослеживания прогрессирования изменений в лёгочной ткани и оценки эффективности терапии;
- для точной локализации поражения перед бронхоскопией или бронхоальвеолярным лаважем.

С целью диагностики пневмоний компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки в настоящее время показана:

- больным с высоким клиническим подозрением на наличие лёгочной инфекции при отсутствии изменений на рентгенограмме, особенно больным с иммунодефицитом (ВИЧ-инфицированные и онкологические больные, получающие иммуносупрессивную и цитостатическую терапию, пациенты со сниженным гуморальным иммунитетом: миелома, хронический лимфолейкоз, болезнь «трансплантат против хозяина» и т. д., пациенты с сахарным диабетом, алкоголики);
- больным, находящимся на ИВЛ (поскольку диагностическая информация на переднезадней рентгенограмме оказывается недостаточной для выявления изменений в нижних отделах лёгких).

Стандартная КТ проводится в режиме лёгочного сканирования с толщиной среза 10 мм и дополняется КТ высокого разрешения, которая осуществляется в режиме высокого пространственного разрешения (костный алгоритм), при коллимации 2 мм с шагом томографа 10-20 мм и ограничением поля зрения (FOV) на высоте максимально глубокого вдоха пациента.

Рентгенологическая картина нозокомиальной пневмонии достаточно разнородна. Большая часть нозокомиальных инфекций вызывает появление

фокусов бронхопневмонической инфильтрации – пятнистых очагов уплотнения лёгочной ткани. Учитывая это, альтернативным диагнозом нозокомиальной пневмонии может быть аспирационная пневмония, особенно если она двухсторонняя и локализуется в задних отделах лёгких. Другой рентгенологической картиной может быть долевая или сегментарная инфильтрация (плевропневмонический тип) с видимыми на этом фоне просветами бронхов, отграниченная междолевой плеврой. Подобная рентгенологическая картина характерна также для внебольничных пневмоний, в частности вызванных *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*.

Установление этиологии нозокомиальной пневмонии по скиалогической картине в большинстве случаев невозможно, однако некоторые особенности рентгеносемиотики при различных видах внутрибольничных пневмоний известны. Клебсиеллёзная инфекция чаще всего вызывает верхнедолевую (лобарную) плевропневмонию, резко отграниченную междолевой плеврой, протекающую часто с увеличением объёма доли вследствие отёка, с характерным прогрессирующим течением, развитием некрозов и полостей распада. Пневмония, вызванная стафилококками, обычно представлена двухсторонними, случайно распределёнными округлыми фокусами уплотнения, с быстрым прогрессированием, появлением полостей распада с формированием кольцевидных структур (септическая эмболия). При пневмонии, вызванной синегнойной и кишечной палочками, поражаются преимущественно нижние доли лёгких, с наличием пятнистых участков бронхопневмонической инфильтрации либо множественных узелков с полостями в них.

Динамический рентгенологический или КТ-контроль позволяет оценивать изменения в лёгочной ткани на фоне проводимой терапии. При оценке повторных исследований, особенно в начальные сроки, очень важно акцентировать внимание на появлении свежих фокусов уплотнения лёгочной ткани, даже выраженных в минимальной степени, что свидетельствует о прогрессировании заболевания и недостаточной эффективности проводимой антибактериальной терапии. Напротив, уже в ранние сроки лечения обособление фокусов инфильтрации, их подчёркнутые контуры, даже при сохранении их размеров, свидетельствуют о его эффективности. Появление полостей распада в ранее определявшихся фокусах воспалительной инфильтрации при сохранении их размеров является естественным отражением патоморфологических изменений, обусловленных характером флоры, и не должно расцениваться как проявление прогрессирования заболевания. При массивной долевой плевропневмонии восстановление воздушности лёгочной ткани

может имитировать на рентгенограммах появление полостей распада, что легко разграничивается при проведении КТ.

В более поздние сроки течения нозокомиальных пневмоний длительное сохранение имеющих изменений, увеличение размеров фокусов инфильтрации с нечёткостью их наружных контуров, появление в них неправильной формы полостей распада, выявление свежих очагов и участков воспалительной инфильтрации, увеличение количества и повышение плотности жидкости в плевральных полостях свидетельствуют о недостаточной эффективности проводимой терапии.

КТ, благодаря высокому разрешению контраста и отсутствию проекционных наслоений,

является наиболее чувствительным методом оценки лёгочной паренхимы. Стандарт для исследования лёгких – спиральная КТ. Она позволяет выявить и количественно оценить воспалительные, в том числе и скрытые, лёгочные поражения, полостные изменения, бронхоэктазы, уточнить локализацию поражений перед выполнением бронхоальвеолярного лаважа, биопсией лёгкого, дифференцировать лёгочные и плевральные изменения.

У всех пациентов необходимо определение газов в артериальной крови и/или проведение пульсоксиметрии с оценкой сатурации (SaO_2).

Целесообразно использовать объективную шкалу диагностики пневмонии, представленную в табл. 3.

Таблица 3

Расчёт баллов по клинической шкале оценки инфекции лёгких (CPIS, или шкала Pugin) (Pugin J. et al., 1991)

Показатель	Число баллов
Температура	
$\geq 36,5^\circ\text{C}$ или $\leq 38,4^\circ\text{C}$	0
$\geq 38,5^\circ\text{C}$ или $\leq 38,9^\circ\text{C}$	1
$\geq 39,0^\circ\text{C}$ или $\leq 36,0^\circ\text{C}$	2
Число лейкоцитов крови (в мм^3)	
$\geq 4\ 000$ или $\leq 11\ 000$	0
$< 4\ 000$ или $> 11\ 000$	1+1 (при наличии юных форм $\geq 50\%$)
Трахеальный секрет	
Отсутствие трахеального секрета	0
Наличие негнойного трахеального секрета	1
Наличие гнойного трахеального секрета	2
Оксигенация ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, мм рт. ст.)	
> 240 или наличие острого респираторного дистресс-синдрома (диагноз острого респираторного дистресс-синдрома ставится при соотношении $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ или при давлении заклинивания в лёгочной артерии ≤ 18 мм рт. ст. и наличии острых двухсторонних очагов инфильтрации)	0
≤ 240 и отсутствие острого респираторного дистресс-синдрома	2
Рентгенография органов грудной клетки	
Отсутствие инфильтратов	0
Диффузный инфильтрат	1
Отграниченный инфильтрат	2
Прогрессирование инфильтратов в лёгких	
Отсутствие рентгенографического прогрессирования	0
Рентгенографическое прогрессирование (после исключения острого респираторного дистресс-синдрома и застойной сердечной недостаточности)	2
Культуральное исследование трахеального аспирата	
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)
Общая сумма	

Микробиологическая диагностика

Важнейший этап диагностического поиска – установление этиологического диагноза НП. Программа микробиологической диагностики включает исследование биологического материала из дыхательных путей, крови и плевральной жидкости.

Микробиологическое исследование крови

является необходимым при обследовании пациента с подозрением на НП. До начала АБТ целесообразно провести забор двух образцов венозной крови из двух разных вен (предпочтительно в специальные 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 осуществлять только после полного высыхания антисептика, причём нельзя пальпировать её 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%, 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» удаётся обнаружить и при исследовании образцов из НДП.

Микробиологическое исследование образцов клинического материала из НДП 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 биологического материала является 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 с интерпретацией результата исследования. С целью разграничения колонизации и 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 таковым свободно откашливаемой мокроты. Однако его ценность существенно возрастает при проведении совместного анализа данных микроскопии после окраски по Граму (наличие полиморфно-ядерных лейкоцитов, макрофагов, эпителиоцитов, микроорганизмов) и культурального исследования (рост микроорганизмов, которые присутствовали в мазке).

Было показано, что правильная интерпретация результатов микроскопии ТА приводила к снижению неадекватного выбора эмпирической АБТ.

У интубированных пациентов с подозрением на НП наиболее доступным способом получения материала для микробиологического исследования является **эндотрахеальная аспирация (ЭТА)**. Подобно исследованию мокроты у неинтубированных пациентов, ЭТА характеризуется ограниченной диагностической ценностью – при чувствительности, достигающей 38-82%, специфичность метода не превышает 72-85%. В этой связи основное значение микробиологического исследования эндотрахеальных аспиратов состоит в исключении определённых 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 10^5 КОЕ/мл.

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

При исследовании образца, полученного при проведении **бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ)**, можно судить о микробной обсеменённости большого числа альвеол (10^6). Чувствительность и специфичность исследования образца БАЛ при титре микробных тел $> 10^4$ КОЕ составляют 63-100 и 66-96% соответственно (Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia, 2005).

Определённой популярностью пользуется метод взятия материала из бронхов с помощью «защищённой» щётки (ЗЩ), которая предотвращает контаминацию микрофлорой верхних дыхательных путей. Данный метод заключается в использовании «защищённого» катетера-щётки, который выдвигается примерно на 3 см от конца бронхоскопа в нужный субсегментарный отдел бронхиального дерева. Если при этом визуализируется гнойный секрет, то щётка проворачивается в нём несколько раз; после взятия материала щётка 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 обсеменённости, разделяющим колонизацию и инфекцию, является титр 10^3 КОЕ/мл. При этом чувствительность и специфичность метода достигают 58-86 и 71-100% соответственно.

Очевидно, что роль и место неинвазивных (мокрота, 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 некоторые доказательства преимуществ использования инвазивных диагностических методов (ЗЩ и БАЛ) по сравнению с неинвазивной тактикой ведения пациентов.

Таблица 4

Краткая характеристика методов получения клинического материала для микробиологического исследования при НП

«Качественные» методы	Комментарии	«Количественные» методы	Комментарии
Культуральное исследование крови	Проводится у всех пациентов с подозрением на НП	Эндотрахеальная аспирация	Диагностически значимый титр микробных тел $\geq 10^5$ КОЕ/мл
Свободно откашливаемая мокрота	Обязательно проведение оценки качества мокроты	Бронхоальвеолярный лаваж	Диагностически значимый титр микробных тел $> 10^4$ КОЕ/мл
Трахеальный аспират	Достоверность результатов повышается при совместной оценке данных микроскопии и культурального исследования	«Защищённые» щётки	Диагностически значимый титр микробных тел $\geq 10^3$ КОЕ/мл
Диагностический торакоцентез	При наличии плеврального выпота с толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме > 10 мм или при тяжёлом состоянии пациента		

Метаанализ четырёх рандомизированных контролируемых исследований (628 пациентов), в которых оценивали ценность инвазивных методов диагностики НПивл, показал отсутствие влияния их использования на летальность, однако оно приводило к снижению частоты назначения АМП.

Диагностический торакоцентез показан только при наличии плеврального выпота с толщиной слоя свободно смещаемой жидкости на латерограмме не менее 10 мм или при тяжёлом состоянии пациента, прежде всего для дифференциальной диагностики эмпиемы плевры и парапневмонического выпота. Исследование плевральной жидкости должно включать определение содержания белка, глюкозы, активности лактатдегидрогеназы, рН, подсчёт форменных элементов крови, окраску по Граму, на кислотоустойчивость, микроскопию мазков с последующим культуральным исследованием.

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

Рекомендации

1. Микроскопия окрашенного по Граму мазка свободно откашливаемой мокроты или ТА может быть использована для выбора эмпирической АБТ

и увеличения диагностической ценности шкалы CPIS (*уровень рекомендаций В*).

2. Наличие нового и прогрессирующего инфильтрата на рентгенограмме органов грудной клетки в сочетании с двумя из трёх клинических признаков (температуры $> 38^\circ\text{C}$, лейкоцитоза/лейкопении, гнойного отделяемого из дыхательных путей) является наиболее точным клиническим критерием для начала эмпирической АБТ (*уровень рекомендаций В*).

3. Повторный анализ необходимости назначения АБТ проводят на основании клинической оценки (в динамике) и результатов количественного исследования материала из НДП на третий день терапии (или раньше – по решению лечащего врача) (*уровень рекомендаций В*).

4. Оценка по модифицированной шкале CPIS 6 является объективным критерием для отбора группы пациентов с низким риском наличия бактериальной НП, однако требует дополнительного подтверждения для пациентов с НПивл (*уровень рекомендаций В*).

5. Количественное культуральное исследование следует проводить при изучении образцов, полученных ЭТА, БАЛ или ЗЩ, причём каждый из этих методов имеет определённый диагностический порог, преимущества и недостатки. Выбор конкретного метода зависит от доступности, стоимости метода и локальной экспертизы (*уровень рекомендаций В*).

ЭТИОЛОГИЯ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ

Этиология

НП может вызываться различными возбудителями (табл. 5) и иметь полимикробный характер. НП и НПивл наиболее часто вызываются аэробными грамотрицательными микроорганизмами, такими как *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Acinetobacter spp.* Достаточно часто при НП выделяются грамположительные бактерии,

включая метициллинорезистентные *S. aureus* (MRSA).

В некоторых ситуациях возрастает значение других микроорганизмов (табл. 5 и 6). Частота полирезистентных возбудителей НП, таких как *S. maltophilia* и *B. cepacia*, варьирует в зависимости от стационара, популяции пациентов, типа ОПИТ, что ещё раз свидетельствует о необходимости проведения локального эпидемиологического надзора за этиологией и антимикробной резистентностью.

Таблица 5

Этиология НП

Основные возбудители НП	Частота встречаемости (вид НП)	Частота встречаемости при НПивл	Полирезистентные штаммы
Грам (-) возбудители			
<i>P. aeruginosa</i>	Часто (поздняя)	Часто	Часто
<i>Enterobacteriaceae:</i>			
<i>E. coli</i>	Часто (ранняя, поздняя)	Часто	Часто
<i>K. pneumoniae</i>	Часто (поздняя)	Варьирует	Часто
<i>Enterobacter spp.</i>	Часто (ранняя, поздняя)	Часто	Часто
<i>S. marcescens</i>	Часто (ранняя, поздняя)	Часто	Часто
<i>Acinetobacter spp.</i>	Варьирует (поздняя)	Варьирует	Часто
<i>S. maltophilia</i>	Редко (поздняя)	Редко	Часто
<i>B. cepacia</i>	Редко (поздняя)	Редко	Часто
<i>H. influenzae</i>	Варьирует (ранняя)	Варьирует	Нет
<i>L. pneumophila</i>	Варьирует (поздняя)	Варьирует	Нет
Грам (+) микроорганизмы			
Метициллиночувствительные <i>S. aureus</i> (MSSA)	Часто (ранняя, поздняя)	Часто	Нет
Метициллинорезистентные <i>S. aureus</i> (MRSA)	Часто (поздняя)	Часто	Часто
<i>S. pneumoniae</i>	Варьирует (ранняя)	Варьирует	Варьирует
Анаэробы	Редко (ранняя)	Редко	Нет
Грибы			
<i>Candida spp.</i>	Редко (поздняя)	Редко	Варьирует
<i>A. fumigatus</i>	Редко (поздняя)	Редко	Редко
Вирусы			
Цитомегаловирус	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Вирус простого герпеса	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Вирус гриппа	Неизвестно	Неизвестно	Нет
Респираторно-синцитиальный вирус	Неизвестно	Неизвестно	Нет

Таблица 6

Факторы риска некоторых возбудителей НП

Клинические ситуации	Микроорганизмы
Интубация	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ▪ <i>Staphylococcus aureus</i> ▪ <i>Acinetobacter spp.</i>
Предшествующая АБТ	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ▪ MRSA ▪ <i>Klebsiella spp.</i>, <i>E. coli</i> (БЛРС+) ▪ <i>Acinetobacter spp.</i>
Аспирация	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Анаэробы

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

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

Роль *L. pneumophila* как возбудителя НП более высока у пациентов с иммунодефицитными состоя-

ниями, в частности после трансплантации органов.

Частота НП, вызванных вирусом гриппа, респираторно-синцитиальным вирусом, цитомегаловирусом и вирусом простого герпеса, является очень низкой. У пациентов без иммунодефицитов НП, вызванные грибами, практически не встречаются.

Следует подчеркнуть, что выделение некоторых микроорганизмов из мокроты или трахеального аспирата свидетельствует скорее 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. Чаще всего НП имеет полимикробную этиологию и вызывается бактериями (*уровень рекомендаций А*).

2. Большинство случаев НП вызывается аэробными грамотрицательными бактериями (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*) и грамположительными кокками (*S. aureus*) (*уровень рекомендаций А*).

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

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

5. Распространённость полирезистентных возбудителей варьирует в зависимости от популяции пациентов, стационара, типа ОРИТ, что подчёркивает необходимость проведения локального эпидемиологического мониторинга (*уровень рекомендаций В*).

6. Полирезистентные возбудители чаще выделяются от пациентов с тяжёлыми хроническими заболеваниями, факторами риска развития пневмонии и поздней НП (*уровень рекомендаций В*).

Чувствительность к антибиотикам основных возбудителей НП

При выборе АМП для эмпирической АБТ НП клиницисты должны ориентироваться на локальные данные о 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 приведение данных многоцентровых исследований резистентности основных возбудителей НП представляется нецелесообразным.

Enterobacteriaceae. Наличие или отсутствие выработки БЛРС этими микроорганизмами, без сомнения, является наиболее значимым для адекватного выбора АМП. Практически все представители семейства *Enterobacteriaceae* обладают способностью к выработке БЛРС, но наиболее часто она встречается у *E. coli* и *K. pneumoniae*, являющихся одними из основных возбудителей НП.

У представителей семейства *Enterobacteriaceae* следует знать наличие резистентности к следующим АМП:

- ингибиторозащищённым пенициллинам (например, амоксицилину/клавуланату);
- цефалоспорином III–IV поколения (качественный тест на продукцию БЛРС);
- карбапенемам (например, меропенему);
- фторхинолонам (например, цiproфлоксацину);
- аминогликозидам (гентамицину и амикацину).

Для микроорганизмов, продуцирующих хромосомные бета-лактамазы (*Enterobacter spp.*, *Morganella spp.*, *Serratia spp.*), дополнительно следует определять чувствительность к цефалоспорином IV поколения (цефепиму).

P. aeruginosa. Данный микроорганизм обладает способностью выработки резистентности ко всем имеющимся в клинической практике АМП, причём у 30-50% пациентов она развивается при проведении монотерапии.

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

- цефалоспорином III–IV поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидиму, цефоперазону, цефепиму, причём рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП);
- сульбактамсодержащим бета-лактамам (цефоперазону/сульбактаму или пиперациллину/тазобактаму);
- карбапенемам с антисинегнойной активностью (меропенему, имипенему, дорипенему, причём рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП);

- фторхинолонам с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацину, левофлоксацину);
- аминогликозидам (гентамицину, амикацину, причём рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП);
- полимиксидам В и Е.

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

Для проведения адекватной терапии НП, вызванной *Acinetobacter spp.*, следует знать резистентность к:

- цефалоспоридам III–IV поколения (цефтриаксону, или цефотаксиму, или цефтазидиму, или цефепиму);
- сульбактамсодержащим бета-лактамам (цефоперазону/сульбактаму или ампициллину/сульбактаму);
- карбапенемам (имипенему, или меропенему, или дорипенему);
- фторхинолонам (ципрофлоксацину или левофлоксацину);
- аминогликозидам (гентамицину или амикацину).

S. maltophilia. В отношении данного микроорганизма активны фактически только два антибактериальных препарата – ко-тримоксазол и тикарциллин/клавуланат.

S. aureus. Наиболее значимой проблемой у *S. aureus* является резистентность к метициллину, обуславливающая также устойчивость ко всем бета-лактамам.

В отношении подобных штаммов гарантированной активностью обладают линезолид и ванкомицин, причём до сих пор в России нет сообщений о выделении ванкомицино- или линезолидо-резистентных штаммов.

АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ

Выделяют эмпирическую и целенаправленную (этиотропную) антибактериальную терапию нозокомиальной пневмонии (НП). У большинства пациентов начинают с эмпирической терапии, а после идентификации возбудителя лечение корректируют с учётом чувствительности к антибактериальным препаратам.

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

1) обеспечение адекватной антибактериальной терапии;

2) сокращение нерационального и избыточного применения антибактериальных препаратов у пациентов данной категории.

Для выполнения первого из указанных правил необходимы своевременное выявление пациентов с НП и незамедлительное назначение им эмпирической антибактериальной терапии, которая предположительно должна быть эффективной в данной клинической ситуации на основании сведений о наиболее вероятных возбудителях инфекции и локальных данных об уровне их антибиотикорезистентности.

На сегодняшний день несомненно, что ключевым моментом, во многом определяющим исход лечения пациента с НП, является **незамедлительное назначение адекватной эмпирической антибактериальной терапии (уровень рекомендаций А)**. Результаты многочисленных клинических исследований достоверно свидетельствуют, что при неадекватном выборе стартового режима антибактериальной терапии его коррекция в процессе лечения уже не может благоприятно повлиять на показатели летальности у пациентов с НП.

Для реализации второго правила антибактериальной терапии в последние годы был предложен целый ряд различных подходов, таких как:

- улучшение качества диагностики НП, отказ от проведения антибактериальной терапии при сомнительном диагнозе НП, отказ от необоснованной антибиотикопрофилактики НП у больных на ИВЛ;
- административные ограничения назначения антибиотиков (позволяют уменьшить неоправданно частое применение некоторых высокоэффективных препаратов);
- тактика деэскалации (смена режима антибактериальной терапии широкого спектра на более узкий по результатам бактериологического исследования);
- сокращение общей длительности курса антибактериальной терапии на основании регулярного контроля за состоянием пациента и результатов микробиологического исследования.

Основными условиями выбора адекватной эмпирической терапии являются:

1. Широкий спектр активности в отношении наиболее актуальных возбудителей с учётом данных исследования чувствительности локальной флоры.
2. Длительность госпитализации до момента возникновения НП (ранняя и поздняя).
3. Учёт наличия факторов риска полирезистентных возбудителей. Например, при наличии факторов риска синегнойной инфекции режимы антибактериальной терапии должны включать препараты с антисинегнойной активностью, с учётом локальных

особенностей чувствительности *P. aeruginosa* к антибиотикам (цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем, пиперациллин/тазобактам, цiproфлоксацин, левофлоксацин). При наличии факторов риска инфекции, вызванной стафилококками, особенно резистентными к метициллину/оксациллину (MRSA), необходимо к режиму терапии присоединять препараты, активные в отношении резистентных грамположительных возбудителей (линезолид, ванкомицин); при этом альтернативные препараты (рифампицин, цiproфлоксацин, левофлоксацин) следует применять только при документированной к ним чувствительности по данным локального мониторинга, предпочтительно комбинированное их применение.

Эмпирическая терапия

Адекватная эмпирическая антимикробная терапия является необходимым условием, приводящим к снижению летальности, сокращению продолжительности лечения в ОРИТ и ЛПУ и затрат, связанных с лечением. Адекватная эмпирическая антимикробная терапия должна быть начата в максимально ранние сроки после подтверждения диагноза НП и получения материала (мокрота, БАЛ, кровь и др.) для микробиологического исследования.

Рекомендации по эмпирической терапии НП являются в значительной степени условными, планирование такой терапии должно основываться в первую очередь на локальных данных об этиологической структуре заболевания и частоте распространения антибиотикорезистентности среди основных возбудителей. Однако некоторые тенденции всё же можно проследить.

При ранних НП у пациентов, не получавших антибактериальной терапии/профилактики и не имеющих факторов риска резистентных возбудителей, этиологическая структура заболевания близка к внебольничным пневмониям, при этом

полирезистентные возбудители маловероятны. Поэтому у таких пациентов оправдано назначение антибактериальных препаратов без антисинегнойной активности или анти-MRSA-активности: антистрептококковые цефалоспорины III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), или фторхинолоны (офлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин), или пиперациллин/тазобактам, или карбапенем без антисинегнойной активности – эртапенем.

Этиологическая структура поздней НП (а также пневмонии у больных, получавших ранее антибактериальные препараты с лечебной или профилактической целью или имеющих другие факторы риска устойчивых микроорганизмов) и чувствительность возбудителей менее предсказуемы. Предполагаемые режимы антибактериальной терапии должны обладать антисинегнойной и антистафилококковой активностью, а также действовать на штаммы энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра. Понятно, что наиболее надёжным режимом эмпирической терапии будет применение карбапенемов в комбинации с линезолидом или ванкомицином, однако такие рекомендации во всех случаях малоосуществимы на практике из-за высокой стоимости этих препаратов. По всей видимости, назначение в качестве стартовой терапии антисинегнойных карбапенемов (меропенем, дорипенем или имипенем) в сочетании с препаратами, активными против MRSA (линезолид, ванкомицин), оправдано в тяжёлых случаях НПивл у больных, находящихся в критическом состоянии в результате развития полиорганной недостаточности или септического шока. Кроме того, назначение карбапенемов и линезолида/ванкомицина должно обсуждаться во всех случаях неэффективности стартового эмпирического режима терапии с применением адекватных антибиотиков.

Рекомендованные схемы эмпирической антибактериальной терапии НП представлены в табл. 7 и 8.

Таблица 7

Эмпирическая антибактериальная терапия ранней (≤ 4 дней) НП любой степени тяжести у пациентов без факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Streptococcus pneumoniae</i> ▪ <i>Haemophilus influenzae</i> ▪ <i>Staphylococcus aureus</i>¹ ▪ Энтеробактерии: <ul style="list-style-type: none"> – <i>Escherichia coli</i> – <i>Klebsiella pneumoniae</i> – <i>Enterobacter spp.</i> – <i>Proteus spp.</i> – <i>Serratia marcescens</i> 	цефалоспорин III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим) или фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин) или пиперациллин/тазобактам или карбапенем без антисинегнойной активности (эртапенем)

Примечание. ¹При высокой частоте MRSA в отделении – рассмотреть вопрос о дополнительном назначении линезолида или ванкомицина.

Эмпирическая антибактериальная терапия поздней (≥ 5 дней) НП любой степени тяжести или НП у пациентов с факторами риска инфицирования полирезистентными возбудителями

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты ¹
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ▪ <i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС+)² 	карбапенем с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем)
	или
<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Acinetobacter spp.</i>³ 	ингибиторозащищённый бета-лактам с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам)
	или
<ul style="list-style-type: none"> ▪ MRSA⁵ 	цефалоспорин III–IV поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидим, цефепим) ⁴
	плюс
	(при наличии факторов риска MRSA)
	линезолид
	или
	ванкомицин

Примечание. ¹При необходимости к любому из режимов терапии может быть присоединён фторхинолон с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин) или амикацин с учётом локальных данных чувствительности возбудителей.

² При наличии БЛРС-продуцирующих энтеробактерий препаратами выбора являются карбапенемы и цефоперазон/сульбактам.

³ Препаратами выбора при наличии *Acinetobacter spp.* являются цефоперазон / сульбактам или карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем).

⁴ Только при условии благоприятной локальной ситуации с чувствительностью возбудителей к этим препаратам.

⁵ Препаратом выбора при MRSA-НП является линезолид, который характеризуется достоверно более высокой клинической эффективностью. Ванкомицин следует применять только при невозможности назначения линезолида. При недоступности линезолида и ванкомицина в качестве «терапии отчаяния» можно рассмотреть вопрос о назначении котримоксазола и рифамицина.

Все имеющиеся доказательные данные о эффективности и безопасности антимикробной терапии нозокомиальных пневмоний были получены при исследовании оригинальных препаратов. До настоящего времени число публикаций результатов адекватно спланированных и качественно проведённых исследований, подтверждающих сопоставимую клиническую и микробиологическую эффективность оригинальных и генерических препаратов, ограничено. В связи с этим при выборе бета-лактамов у пациентов с жизнеугрожающими инфекциями, в том числе нозокомиальной пневмонией, следует применять оригинальные препараты. В случае получения качественных данных о сопоставимой эффективности генерических препаратов и оригинальных необходимо отдельно рассмотреть вопрос об их включении в формуляр. Несомненно, при лечении жизнеугрожающих инфекций фактор стоимости препарата не может превалировать над факторами эффективности и безопасности.

Монотерапия и комбинированная терапия

До настоящего времени остаётся открытым вопрос о необходимости назначения комбинированной терапии при НП. Нет ни одного метаанализа либо систематического обзора, посвящённого непосредственно этому вопросу. С одной стороны, появление препаратов «ультраширокого» спектра (например, карбапенемов), обладающих природной активностью в отношении большинства возбудителей НП, а также клинические данные об отсутствии повышения эффективности терапии при использо-

вании комбинации антибактериальных средств свидетельствуют в пользу монотерапии, с другой – снижение риска развития резистентности (в экспериментальных исследованиях), например у штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, при проведении комбинированной антибактериальной терапии, а также теоретическая возможность синергизма между некоторыми антибиотиками (например, бета-лактамами и аминогликозидами) указывают на потенциальные преимущества использования комбинаций.

Монотерапию НП бета-лактамами (карбапенемы, цефалоспорины или антисинегнойные пенициллины) сравнивали с комбинированной терапией (бета-лактамы плюс аминогликозид) в 16 рандомизированных клинических исследованиях. Причём ни в одном из данных исследований не было обнаружено каких-либо преимуществ комбинированной терапии с включением аминогликозидов перед монотерапией бета-лактамами. В то же время сопутствующее применение аминогликозидов существенно увеличивало частоту нежелательных лекарственных реакций.

Таким образом, доказательных данных о преимуществе комбинированной антибактериальной терапии НП по сравнению с монотерапией не получено. Следовательно, рутинное использование комбинированных режимов антибактериальной терапии НП не оправдано. Комбинированные режимы антибактериальной терапии НП оправданы в тех ситуациях, когда один из вероятных возбудителей определённо не будет чувствителен к рекомендованному режиму терапии (например, MRSA к бета-лактамам и фтор-

хинолонам), – в этом случае целесообразно добавление линезолида или ванкомицина. Комбинации антибиотиков также будут обоснованы в случае выделения панрезистентных штаммов грамотрицательных бактерий (например, *P. aeruginosa* или *Acinetobacter spp.*). У больных с иммунологическими нарушениями всегда целесообразно обсуждать вопрос о комбинированной терапии с антимикотиками.

Противогрибковая терапия

Грибы обычно не рассматриваются в качестве этиологической причины НП. В большинстве случаев изолированное поражение лёгких, которое условно может быть расценено как грибковая НП, обусловлено *Aspergillus spp.*, другие микромицеты (*Mucor spp.*, *Rhizopus spp.*, *Fusarium spp.*, *Pneumocystis jiroveci* и пр.) встречаются значительно реже. *Candida spp.* Вызывают НП крайне редко, поражение лёгких возможно при гематогенной диссеминации или аспирации желудочного содержимого.

Основными факторами риска развития поражения лёгких *Aspergillus spp.* являются:

- реакция «трансплантат против хозяина» у реципиентов аллотрансплантатов костного мозга;
- длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении > 10 дней) в период диагностики или в предыдущие 60 дней;
- длительное (> 3 недель) использование системных глюкокортикоидов (например, преднизолон $> 0,3$ мг/кг/сут) в предыдущие 60 дней;
- использование иммуносупрессоров (циклоsporин, анти-ФНО, алемтузумаб и пр.) в предыдущие 90 дней;
- СПИД.

У больных с длительной нейтропенией частота грибковой НП составляет 3-20%, у больных в ОРИТ без указанных факторов риска – 0,33-5,8%.

Вспышки грибковых инфекций лёгких могут быть связаны с высокой концентрацией спор *Aspergillus spp.* в воздухе при поражении этими грибами системы вентиляции или проведении ремонта.

Клинические проявления грибковой НП неспецифичны, обычно она протекает как рефрактерная к антибиотикам пневмония. Характерна высокая атрибутивная летальность.

Диагноз устанавливают при наличии факторов риска, клинических и КТ/рентгенографических признаков в сочетании с выявлением возбудителей в респираторных субстратах или крови, а также при определении в сыворотке крови и БАЛ антигена *Aspergillus* (галактоманнана).

Появление *Candida spp.* в образцах, полученных из трахеи и бронхов на фоне антибактериальной терапии, у пациентов без иммуносупрессии нужно рассматривать как колонизацию дыхательных путей, не требующую применения

противогрибковой терапии.

Препаратом выбора для лечения аспергиллёза лёгких является вориконазол. После стабилизации состояния возможен переход на пероральный приём препарата, но всегда важно продолжать применение вориконазола до полного излечения пациента. При неэффективности вориконазола препаратом второго ряда является каспофунгин. Применение амфотерицина В ограничивают недостаточная эффективность и высокая токсичность, препарат используют преимущественно по экономическим причинам. К амфотерицину В снижена чувствительность *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans* и *Aspergillus conicus*, *Scedosporium spp.* и *Fusarium spp.*, а также возбудителей зигомикоза (*Mucor spp.*, *Rhizopus spp.* и др.). Позаконазол и итраконазол активны против большинства возбудителей грибковой НП, но возможность их применения ограничена в связи с отсутствием формы для в/в введения. Позаконазол является препаратом «глубокого резерва» и применяется только при неэффективности/непереносимости начального лечения. Применение итраконазола ограничено вариабельной биодоступностью препарата в капсулах и высокой частотой гастроинтестинальной токсичности раствора для приёма внутрь.

Флуконазол неактивен против большинства возбудителей, в том числе *Aspergillus spp.*, его не следует применять для лечения аспергиллёза лёгких.

При подтверждённой грибковой инфекции лёгких антифунгальную терапию проводят до стойкого купирования клинических, лабораторных и инструментальных признаков инфекции. Важным условием успешного лечения является устранение или снижение выраженности факторов риска, прежде всего применения стероидов и нейтропении.

Путь введения и дозирование АМП

Выбор пути введения определяется тяжестью состояния пациента, фармакодинамическими и фармакокинетическими особенностями препаратов. В начале лечения большинство пациентов с НП должны получать антимикробные препараты внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клинической эффективностью терапии (при достижении стабильного состояния) и без нарушения функции ЖКТ возможно продолжение лечения пероральными лекарственными формами препаратов, обладающих хорошей биодоступностью (например, фторхинолонов и линезолида), так называемая ступенчатая терапия.

Некоторые антибактериальные препараты хорошо проникают в лёгочную ткань, достигая терапевтических концентраций (например, линезолид и фторхинолоны), другие (например, ванкомицин) – плохо.

Следует также помнить, что эффективность некоторых антибактериальных препаратов (напри-

мер, бета-лактамов) зависит от длительности поддержания их концентрации в очаге инфекции выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) возбудителя, что требует их частого введения. Перспективным подходом также является назначение бета-лактамов методом длительной или постоянной инфузии, что имеет определённые фармакокинетические, экономические и, возможно, клинические преимущества перед традиционным интермиттирующим введением.

Эффективность других антибактериальных

препаратов (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, для аминогликозидов было показано, что при однократном введении их правильно рассчитанной суточной дозы (с учётом должной массы тела пациента и функции почек) повышается не только их эффективность, но и безопасность. Дозы препаратов, используемые для терапии НП, представлены в табл. 9.

Таблица 9

Дозы антимикробных препаратов при внутривенном введении для эмпирической терапии НП у взрослых пациентов с нормальной функцией почек и печени

<i>Цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности</i>	
Цефотаксим	2 г 3-4 раза в сутки ¹
Цефтриаксон	2 г 1-2 раза в сутки ¹
<i>Цефалоспорины с антисинегнойной активностью</i>	
Цефепим	2 г 2-3 раза в сутки ²
Цефтазидим	2 г 3 раза в сутки
Цефоперазон	2-3 г 2-3 раза в сутки
<i>Карбапенемы</i>	
Дорипенем	0,5 г 3 раза в сутки (4-часовая инфузия) ³
Имипенем	0,5-1 г 4 раза в сутки или 1 г 3-4 раза в сутки ⁴
Меропенем	0,5 г 3-4 раза в сутки или 1 г 3 раза в сутки (3-часовая инфузия) ^{4,5}
Эртапенем	1 г 1 раз в сутки
<i>Ингибиторозащитённые бета-лактамы</i>	
Пиперациллин/тазобактам	4,5 г 3-4 раза в сутки
Цефоперазон/сульбактам	2-4 г 2-3 раза в сутки
<i>Аминогликозиды</i>	
Амикацин	15-20 мг/кг 1 раз в сутки ⁶
Гентамицин	5-7 мг/кг 1 раз в сутки ⁶
<i>Фторхинолоны без антисинегнойной активности</i>	
Моксифлоксацин	400 мг 1 раз в сутки
Офлоксацин	400 мг 2 раза в сутки
<i>Фторхинолоны с антисинегнойной активностью</i>	
Ципрофлоксацин	600 мг 2 раза в сутки или 400 мг ³ 3 раза в сутки
Левифлоксацин	500 мг 1-2 раза в сутки ⁷
<i>Антифолаты</i>	
Ко-тримоксазол	960-1920 мг 2 раза в сутки
<i>Рифамицины</i>	
Рифампицин	300-450 мг 2 раза в сутки
<i>Препараты с активностью против MRSA</i>	
Линезолид	600 мг 2 раза в сутки
Ванкомицин	15-20 мг/кг 2 раза в сутки ⁸
<i>Противогрибковые препараты</i>	
Вориконазол	Начинают с в/в введения по 6 мг/кг 2 раза в первые сутки, затем по 4 мг/кг 2 раза в сутки. После стабилизации состояния пациента возможен переход на пероральный приём. Внутрь насыщающая доза у пациентов с массой тела < 40 кг – 0,2 г 2 раза в сутки, а при массе > 40 кг – 0,4 г 2 раза в сутки, поддерживающая доза у пациентов с массой тела < 40 кг – 0,1 г 2 раза в сутки, а при массе > 40 кг – 0,2 г 2 раза в сутки. В первые сутки – 70 мг, затем по 50 мг/сут
Каспофунгин	
Амфотерицин В:	
– обычный	0,6-1,5 мг/кг/сут
– липидные формы	3-5 мг/кг/сут

Примечание. ¹ При выделении *S. aureus* (MSSA) требуются максимальные дозы.

² На основании фармакодинамического моделирования наиболее надёжный эффект прогнозируется при суточной дозе 6 г.

³ Максимально разрешённая доза. Может быть недостаточна при выделении слабочувствительных возбудителей (МПК > 4 мкг/мл).

⁴ В случае *Enterobacteriaceae* эффективен в дозе 1,5-2 г/сут, в случае неферментирующих микроорганизмов доза должна быть выше (3-4 г/сут).

⁵ В случае штаммов *P. aeruginosa* с низкой чувствительностью суточная доза может быть увеличена до 6 г.

⁶ Остаточные концентрации гентамицина и амикацина должны быть соответственно < 1 мкг/мл и < 4-5 мкг/мл.

⁷ При выделении *P. aeruginosa* суточная доза должна быть 1 г.

⁸ Остаточные концентрации ванкомицина должны быть 15-20 мкг/мл.

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 лёгочной ткани и пр.) и отдельные сообщения об эффективности в отношении полирезистентных *P. aeruginosa* (для полимиксина), требуется получение более достоверных доказательств для определения возможности широкого клинического применения данного пути введения.

Длительность терапии

Рекомендуемая длительность терапии НП составляет 14-21 день. В то же время было показано, что при НПивл значительное клиническое улучшение наблюдалось в течение первых шести дней терапии, а увеличение её длительности до 14 дней приводило к колонизации *P. aeruginosa* и микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae*.

В исследовании, проведённом с использованием оценки состояния пациентов с НПивл по шкале CPIS в динамике, было показано: при назначении адекватной терапии заметное улучшение наблюдалось к 3-5-му дню терапии, что было подтверждено соответствующими изменениями показателя PaO_2/FiO_2 , достоверно лучшими, чем в группе пациентов с неэффективностью терапии (Luna C. M. et al., 2003).

Возможность сокращения длительности терапии НП подтверждается и результатами многоцентрового, двойного слепого, рандомизированного, контролируемого исследования, показавшего, что назначение адекватной эмпирической терапии в течение 8 и 15 дней у пациентов с НПивл приводило к одинаковой клинической эффективности лечения (Chastre J. et al., 2003). Наряду с этим установлено, что частота повторных эпизодов НП была больше у пациентов с инфекцией, вызванной *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*, и получавших короткий курс терапии, а риск появления полирезистентных возбудителей был выше при длительном курсе терапии.

Таким образом, имеются убедительные данные о возможности сокращения сроков лечения НП до 7-8 суток без снижения клинической эффективности, за исключением случаев НПивл, вызванных неферментирующими микроорганизмами (*P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.*), или выявления гнойных осложнений (эмпиема плевры, абсцедирование) – в этих случаях следует обсуждать более длительные курсы антибактериальной терапии.

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, улучшение общего состояния. У больных с интубацией трахеи из-за низкой специфичности клинических признаков пневмонии в первые пять суток оценку динамики инфекционного процесса проводят по суррогатным показателям: восстановлению дыхательного коэффициента (PaO_2/FiO_2), снижению количества баллов по шкале CPIS, снижению количества бактерий в аспирате трахеи или БАЛ. В качестве информативных показателей адекватности лечения могут быть использованы абсолютные значения концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина в динамике.

Клиническое улучшение на фоне адекватной антибактериальной терапии обычно отмечается через 48-72 ч после начала терапии, поэтому стартовую терапию НП в течение этого периода в большинстве случаев менять не следует. Исключение составляют случаи прогрессирующего ухудшения состояния или получение результатов микробиологического исследования, требующих изменения антибактериальной терапии.

Коррекцию эмпирического режима антибактериальной терапии следует проводить через 48-72 ч после начала лечения при отсутствии клинического улучшения и/или положительной динамики лабораторных показателей, а также при выделении резистентного к проводимой терапии возбудителя (при отсутствии клинического улучшения) (табл. 10).

Микроскопия мокроты или содержимого бронхов/трахеи с окраской по Граму должна быть проведена сразу после назначения эмпирической антибактериальной терапии. Выявление в респираторном секрете грамположительных кокков является важным аргументом в пользу добавления в схему лечения препарата против MRSA – линезолида или ванкомицина (если он не был назначен ранее).

Получение к 3-5-м суткам лечения отрицательного результата микробиологического исследования биоматериала с помощью бронхоскопических методов при условии клинического улучшения состояния пациента является важным аргументом в пользу прекращения антибактериальной терапии.

Окончательную оценку эффективности антибактериальной терапии НП и решение о её достаточности выносят на основании оценки в динамике клинических и лабораторных показателей. У больных НПивл сохранение умеренного лейкоцитоза, субфебрильной лихорадки, умеренного количества гнойного трахеального секрета, изменений на рентгенограмме, выделение новых микроорганизмов из мокроты или аспирата трахеи не могут служить безусловным обоснованием продолжения антибактериальной терапии или её замены.

Таблица 10

Выбор antimicrobных препаратов для лечения НП установленной этиологии

Микроорганизмы	Препараты выбора ¹	Альтернативные препараты ¹
Грамотрицательные		
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> (БЛРС-)	ЦС III–IV поколения пиперациллин/тазобактам цефоперазон/сульбактам ФХ	карбапенемы
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> (БЛРС+)	карбапенемы	цефоперазон/ сульбактам
<i>Enterobacter spp.</i> , <i>Morganella spp.</i> , <i>Serratia spp.</i>	карбапенемы	цефоперазон/сульбактам + амикацин цефепим + амикацин ФХ + амикацин
<i>P. aeruginosa</i>	пиперациллин/тазобактам цефоперазон/сульбактам цефепим цефтазидим ²	карбапенемы (меропенем, дорипенем, имипенем) ципрофлоксацин левофлоксацин
<i>Acinetobacter spp.</i>	цефоперазон/сульбактам	карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем) ФХ ± АГ (нетилицин или амикацин) ампициллин/сульбактам
<i>S. maltophilia</i>	ко-тримоксазол	пиперациллин/тазобактам тикарциллин/клавуланат
Грамположительные		
Метициллиночувствительный <i>S. aureus</i> (MSSA)	оксациллин ³ цефазолин ⁴	амоксциллин/клавуланат клиндамицин
Метициллинорезистентный <i>S. aureus</i> (MRSA)	линезолид	ванкомицин ко-тримоксазол ± рифампицин ^{1,5}
<i>S. pneumoniae</i>	цефотаксим цефтриаксон цефепим амоксциллин/клавуланат	левофлоксацин моксифлоксацин
«Атипичные»		
<i>Legionella spp.</i>	левофлоксацин моксифлоксацин	эритромицин ± рифампицин

Примечание. ¹ При условии чувствительности к ним выделенного возбудителя.

² При необходимости к любому из перечисленных препаратов может быть добавлен амикацин.

³ Режим дозирования: 2 г в/в 4–6 раз в сутки.

⁴ Режим дозирования: 2 г в/в 3–4 раза в сутки.

⁵ Только при невозможности применения линезолида и ванкомицина.

АГ – аминогликозиды; БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра;
ФХ – фторхинолоны; ЦС – цефалоспорины.

Рентгенография органов грудной клетки имеет ограниченную ценность при оценке динамики тяжёлой 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 отстаёт от клинического улучшения.

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

Коррекция антибиотикотерапии

При клинической неэффективности лечения НП или после получения результатов микробиологического исследования может потребоваться коррекция эмпирической антибактериальной терапии. Препараты и их комбинации, рекомендуемые для терапии НП, вызванной наиболее частыми возбудителями, представлены в табл. 10.

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

Деэскалация терапии

Кроме этого, терапия 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, выделена *E. coli*, чувствительная к цефалоспорином III поколения, при эмпирическом назначении карбапенема).

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

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

Другим вариантом деэскалации терапии является назначение пациентам с поздней НП, с факторами риска наличия полирезистентных возбудителей и с НПивл стартовой комбинированной терапии, включающей три антибактериальных препарата, перекрывающих широкий спектр наиболее вероятных возбудителей. В последующем на основании предварительных микробиологических данных проводится отмена отдельных препаратов. Так, при внедрении подобной тактики у пациентов с НПивл 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 антибактериальной терапии 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 дня (в контрольной группе – 14,8 дня). Однако предварительный анализ данных исследования ALARM, в котором отслеживались все случаи изменения антибактериальной терапии при лечении пациентов с НПивл, привёл к менее оптимистичным результатам. Оказалось, что в целом деэскалацию терапии проводили нечасто – менее чем в 20% случаев.

Эскалация (т. е. «усиление» терапии, расширение её спектра) была отмечена почти с такой же частотой – в 15% случаев. Возможно, это связано с тем, что в данном исследовании наиболее часто НПивл была вызвана *P. aeruginosa*, что было также основной причиной необходимости 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 ($p = 0,001$). Это является ещё одним косвенным подтверждением несомненной необходимости начинать эмпирическую терапию НПивл с режима, перекрывающего широкий спектр наиболее вероятных возбудителей.

Проблемой проведения деэскалации в России являются сложности с достоверным определением чувствительности к антибактериальным препаратам в микробиологических лабораториях и определением некоторых механизмов устойчивости к антибиотикам. Возможность использования этого метода оптимизации антибактериальной терапии определяется наличием в структуре лечебного учреждения лаборатории, регулярно проводящей внутренний контроль и участвующей в программах внешней оценки качества.

Наиболее реальным примером проведения деэскалации на практике является назначение при поздней НПивл в эмпирическом режиме карбапенема или цефоперазона/сульбактама и линезолида и коррекция терапии на следующий день по результатам микроскопии материала нижних дыхательных путей или выделенных микроорганизмов: при отсутствии грамположительных кокков возможна отмена линезолида, при отсутствии грамотрицательных бактерий – карбапенема или цефоперазона/сульбактама.

Таким образом, при всех положительных моментах проведения деэскалации эмпирической антибактериальной терапии (клинических, микробиологических, экономических) её возможная реализация на практике определяется соблюдением всех необходимых условий: наличия качественной микробиологической лаборатории, адекватного материала для исследования, полученного с помощью инвазивных методов, постоянного проведения микробиологического мониторинга в отделении.

Исходы НП

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

Исход лечения НП с микробиологических позиций оценивается по результатам микробиоло-

гического исследования образцов клинического материала, полученных из дыхательных путей. Микробиологическими результатами лечения НП могут быть: эрадикация (исчезновение возбудителя), персистирование, суперинфекция (появление нового возбудителя) или рецидив (эрадикация с последующим появлением прежнего возбудителя).

Резюме рекомендаций по антимикробной терапии НП

1. При подозрении на НП следует немедленно начать адекватную эмпирическую антибактериальную терапию, так как отсрочка в назначении адекватного лечения сопровождается ухудшением прогноза (*уровень рекомендаций А*).

2. Для обеспечения максимальной эффективности эмпирической терапии у пациентов с тяжёлой НП критически важным является использование антимикробных препаратов в адекватных дозах (*уровень рекомендаций А*).

3. Для эмпирической терапии НП антимикробные препараты следует назначать внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клиническим улучшением и нормальной функцией ЖКТ возможен переход на пероральную терапию с использованием антибиотиков с хорошей биодоступностью (*уровень рекомендаций В*).

4. Использование аэрозольного пути введения не повышает эффективности терапии НПивл, однако он может применяться в качестве дополнительной терапии у пациентов с НП, вызванной полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, неэффективностью системной антибактериальной терапии (*уровень рекомендаций В*).

5. Возможно использование комбинированной терапии у пациентов с высокой вероятностью НП,

вызванной полирезистентными возбудителями. Однако недостаточно данных по преимуществам данного подхода перед монотерапией (за исключением повышения вероятности адекватности эмпирической терапии) (*уровень рекомендаций В*).

6. При возможности следует применять монотерапию (*уровень рекомендаций А*), за исключением случаев, когда комбинированная терапия требуется для расширения спектра активности, например добавление линезолида или ванкомицина к бета-лактаму при высоком риске инфицирования MRSA (*уровень рекомендаций С*).

7. Учитывая отсутствие адекватных данных по эффективности и безопасности воспроизведённых копий антимикробных лекарственных средств, при выборе бета-лактамов антибиотиков следует отдавать предпочтение оригинальным препаратам (*уровень рекомендаций С*).

8. При эффективной эмпирической антибактериальной терапии её длительность может быть сокращена до 7-8 дней (*уровень рекомендаций В*).

9. Препаратом выбора для лечения аспергиллёза лёгких является вориконазол (*уровень рекомендаций А*). При неэффективности вориконазола препаратом второго ряда является каспофунгин (*уровень рекомендаций В*). При невозможности применения вориконазола и каспофунгина допустимо использование обычной или липидной формы амфотерицина В (*уровень рекомендаций А*).

10. При клинической эффективности лечения и получении адекватных микробиологических данных об этиологии НП и чувствительности выделенных возбудителей возможна деэскалация антибактериальной терапии (*уровень рекомендаций В*).

Продолжение в следующем номере.