

УДК 616.24-002-02

Вентиляторассоциированная пневмония: дискуссионные вопросы терминологии, диагностики и эмпирической антибиотикотерапии

В.А. Руднов

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург, Россия

Предлагаемый аналитический обзор посвящен одной из актуальных проблем современной интенсивной терапии – нозокомиальной пневмонии, развивающейся в период проведения искусственной респираторной поддержки (*вентиляторассоциированная пневмония* – ВАП), у пациентов с различными вариантами критических состояний. Обсуждены проблемы терминологии и диагностики, целесообразность комплексного подхода, учитывающего клинико-лабораторно-рентгенологические данные и результаты микробиологических исследований при установлении диагноза. Проанализированы

преимущества и недостатки инвазивных методов микробиологической диагностики. Подчеркнуты факторы риска ВАП, определенные с помощью множественного регрессионного анализа. Критически рассмотрены методические подходы к доказательству наличия атрибутивной летальности. Особое внимание уделено выбору схем эмпирической антимикробной терапии, в том числе и с позиций фармакокинетики/фармакодинамики антибиотиков.

Ключевые слова: вентиляторассоциированная пневмония, диагностика, антибактериальная терапия.

Ventilator-Associated Pneumonia: Debatable Questions in Terminology, Diagnostics and Empirical Antimicrobial Therapy

V.A. Rudnov

Ural State Medical Academy, Ekaterinburg, Russia

The present literature review is devoted to the one of the actual problems in the intensive care units – to the nosocomial pneumonia that is developing during mechanical ventilation (*ventilator-associated pneumonia* – VAP) in patients with different types of critical conditions. The questions of

terminology and diagnosis of VAP are discussed. The appropriateness of complex approach to diagnosis of VAP including clinical, laboratory and roentgenological data, as well as results of microbiological studies is shown. Advantages and disadvantages of invasive methods of microbiological diagnostic are analysed. Risk factors of VAP determined by the multiple regression analysis are listed. Problems of antimicrobial therapy of VAP with particular attention to the choice of antimicrobials for empiric therapy are discussed.

Key words: ventilator-associated pneumonia, diagnostic, antimicrobial therapy.

Контактный адрес:

Руднов Владимир Александрович
620142, Екатеринбург, а/я 180
Тел.: (3432) 60-84-70
Эл. почта: rudnov@nexcom.ru

Расширение показаний к *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ), создание новых поколений аппаратов и совершенствование инвазивной респираторной поддержки заметно улучшили результаты интенсивной терапии при многих критических состояниях. Вместе с тем внедрение в практику новых технологий, повышающих выживаемость в период шока и острой дыхательной недостаточности, изменили общую структуру осложнений и уровень летальности. Более того, появились нозологии, не регистрировавшиеся ранее в клинической практике: *ангиогенный сепсис*, *острый респираторный дистресс-синдром* (ОРДС), *полиорганная недостаточность* (ПОН), *вентиляторассоциированная пневмония* (ВАП) [1–6].

Как одна из распространенных форм *госпитальных инфекций* (ГИ) ВАП может являться самостоятельным осложнением или присоединяться на определенном этапе течения ПОН, повышая риск развития неблагоприятного исхода [2, 5, 6].

Характеристике ВАП в последнее время посвящены серия серьезных самостоятельных исследований и аналитических обзоров, выполненных различными медицинскими специалистами [1–3, 6, 7].

В настоящей публикации представляется важным обсудить ряд аспектов проблемы, получивших неоднозначное трактование.

Терминология

Наряду с укоренившимся в англоязычной литературе термином *«ventilator-associated pneumonia (VAP)»* в последнее время некоторыми весьма авторитетными отечественными специалистами предложены новые названия данного вида ГИ. Эти действия понятны и объясняются некоторым неблагозвучием прямого перевода на русский язык данного словосочетания.

Так, Б.Р. Гельфанд [2] предлагает пользоваться термином *«нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких – НПивл»*, объясняя это лингвистической целесообразностью и лучшим отражением связи пневмонии с процессом ИВЛ.

Предложено также для обсуждения определение *«вентиляционная пневмония»*.

Между тем термин *«вентиляционная пневмония»* не указывает на основные причины развития пневмонии при ИВЛ: наличие инородного тела в трахее, подавление кашлевого рефлекса, нарушение глотания, контаминация трахеобронхиального дерева. При его использовании неясно, проводится пациенту ИВЛ или нет, поскольку вентиляция легких может быть спонтанной. Кроме того, данный термин

невольно «скрывает» тяжесть состояния пациента, коррелирующую с риском развития пневмонии.

Причины пневмонии многообразны, а повреждение антиинфекционной защиты легких определено уже самой технологией ИВЛ. В связи с этим представляется, что распространение в практике термина *«вентиляционная пневмония»* вряд ли оправданно.

При буквальном переводе аббревиатуры VAP вентилятор (респиратор) становится как бы главным «виновником» пневмонии. Но следует иметь в виду, что специалисты по интенсивной терапии понимают под словом «respirator» в данном случае процесс ИВЛ. Безусловно, термин НПивл точнее всего передает смысл взаимодействия ИВЛ – пациент – пневмония, но настораживает его некоторая громоздкость.

Следует обратить внимание еще на одно обстоятельство: термин ВАП широко вошел в обиход и в неанглоязычных странах (Франция, Испания, Бельгия, Италия, Аргентина и др.). С начала 90-х годов он используется в нашей стране, многие практические врачи его приняли [7, 6, 8–11].

Анализ и обсуждение ситуации показывают, что вопросы терминологии в большей степени беспокоят отдельных специалистов, а не широкий круг практических врачей. Тем не менее медицинская практика в условиях информационной революции, глобализации и интернационализации науки ставит и будет ставить терминологические проблемы.

По-видимому, наряду с консенсусными решениями в рамках конкретных специальностей необходимо принять национальные рекомендации общего порядка, рассматривающие проблемы терминологии.

В последующих разделах статьи будет использоваться термин ВАП.

Общие проблемы диагностики ВАП

Некоторые авторы, ориентируясь на общий временной критерий определения ГИ (развитие не ранее 48 ч пребывания в стационаре), распространяют его и на ВАП [6]. Между тем, как показывают клинические наблюдения, возникновение пневмонии возможно и до истечения 2 сут, в частности у больных с абдоминальным сепсисом, высоким индексом тяжести состояния и сопутствующим хроническим обструктивным бронхитом.

Определенный фон пациента и специфика ИВЛ как метода агрессивного лечения микроаспирации, назогастрального или назоинтестинального дренирования создают предпосылки для развития воспалительных изменений в ткани легких в более ранние сроки.

По мнению Б.Р. Гельфанда, этот срок должен быть сокращен до 24 ч [2].

Таблица 1. Дифференциальная диагностика основных клинико-лабораторных и рентгенологических проявлений ВАП

Признак	Очаговые инфильтраты на рентгенограмме	ССВО	Снижение коэффициента оксигенации PaO_2/FiO_2	Гнойный характер трахеобронхиального секрета
Дифференциальная диагностика	ОРДС Ателектаз Инфаркт Отек	Основной патологический процесс (травма, панкреонекроз, перитонит и др.) Инфекционные осложнения другой локализации Неинфекционные осложнения (лекарственная лихорадка, тромбоз, переливание компонентов крови)	ОРДС Дефекты проведения ИВЛ	Трахеобронхит

По-видимому, принимая во внимание особенности генеза ВАП, не следует ориентироваться на жесткие временные критерии. Главным определяющим аргументом должна служить динамика клинико-лабораторно-рентгенологических признаков.

При постановке диагноза ВАП реаниматолог испытывает более значительные затруднения, чем при диагностике внебольничной и госпитальной пневмонии у пациентов, находящихся на спонтанном дыхании.

Действительно, гомеостатический фон критических состояний различной природы однотипен и выражается в формировании *синдрома системного воспалительного ответа* (ССВО), а порой и ПОН. Проведение механической ИВЛ само по себе способно провоцировать и усугублять неспецифическое локальное легочное воспаление. Дополнительные сложности создаются в связи с возможностью развития ателектазов, тромбоэмболических осложнений и отека легких.

Перечень основных клинических ситуаций, с которыми необходимо дифференцировать ВАП, представлен в табл. 1.

Значение коэффициента оксигенации имеет вспомогательную диагностическую ценность в совокупности с другими признаками, и только в динамике. По некоторым данным [2], величина PaO_2/FiO_2 была выше 300 у 31,6% пациентов с ВАП.

Анализируя возможности рентгенологического метода исследования, представляется важным отметить, что при компьютерной томографии обнаруживается до 30% инфильтратов у лиц с «интактной» рентгенограммой [2, 12].

Не смогла занять роль «золотого стандарта» и тонкоигольная биопсия легкого из-за трудностей внедрения ее в рутинную практику. Более того, оказалось, что на интерпретацию гистологических данных заметно влияет субъективный фактор. В одном

из недавних исследований частота несовпадений при постановке диагноза пневмонии по одному и тому же гистологическому материалу у 4 высококвалифицированных специалистов варьировала от 18 до 38% [13].

В целях повышения точности диагноза ВАП ряд авторов предлагает унифицированный комплексный подход к диагностике заболевания. Так, эксперты Американского колледжа пульмонологов (*American College of Chest Physicians – ACCP*) [14] рекомендуют учитывать такие признаки, как появление свежих или прогрессирующее очагово-инфильтративных изменений в легких в сочетании по крайней мере с одним из следующих:

- 1) рентгенологические признаки абсцедирования (деструкция на месте предшествовавшей легочной инфильтрации);
- 2) гистологические признаки пневмонии (по данным прижизненной биопсии легкого);
- 3) выделение культуры возбудителя из плевральной жидкости или крови;

или в сочетании с двумя из следующих: *a* – лихорадка ($>38,3^{\circ}C$), *b* – лейкоцитоз ($>10 \cdot 10^9/l$), *v* – гнойная трахеобронхиальная секреция.

Использование критериев ACCP однозначно полезно для включения пациентов в исследование и формирование однородных групп. Однако при практическом их применении обнаруживаются определенные недостатки: позднее развитие абсцедирования, низкая высеваемость патогенов из крови и плевральной жидкости при ВАП, характер мокроты не всегда отражает вовлечение паренхимы легких, вариабельность реакции белой крови на инфекционное воспаление.

В этих условиях не вызывает сомнения необходимость использования при диагностике ВАП наряду с клинико-лабораторно-рентгенологическими данными микробиологического подхода [15, 16, 17].

Таблица 2. Чувствительность и специфичность количественных методов микробиологической диагностики ВАП*

Метод	Диагностическое значение, КОЕ/мл	Чувствительность, %	Специфичность, %
Количественная эндотрахеальная аспирация	10^5 – 10^6	67–91	92–59
«Защищенная» браш-биопсия	$\geq 10^3$	64–100	95–60
БАЛ	$\geq 10^4$	72–100	100–69
«Защищенный» БАЛ	$\geq 10^4$	82–92	97–83

*Адаптировано из J.J. Griffin, G.U. Meduri [18].

Для повышения ценности результатов микробиологических исследований предложено использовать забор материала инвазивными методами («защищенная» браш-биопсия, *бронхоальвеолярный лаваж* – БАЛ, мини-БАЛ), в частности с помощью защищенных приспособлений. Это позволяет свести к минимуму контаминацию проб микрофлорой верхних дыхательных путей или эндотрахеальной трубки, а также количественно оценить полученный материал, дифференцируя инфекционный процесс от колонизации.

Сравнительный суммарный анализ информационной значимости инвазивных методик, выполненный J.J. Griffin и G.U. Meduri [18], представлен в табл. 2.

Анализ приведенных данных указывает на слишком заметный разброс частоты чувствительности и специфичности, характерный для каждой методики. Подобная нестабильность результатов, по-видимому, связана как с квалификацией конкретного специалиста, так и с индивидуальными особенностями течения болезни у отдельных пациентов. Введение катетера или защищенной щетки в интактные отделы легких искажало истинную ситуацию. В пользу этого свидетельствует относительно высокая частота ложноотрицательных результатов (до 41%). Характерно, что некоторые более поздние исследования демонстрировали еще более низкую специфичность – 46%.

В целом имеются основания утверждать, что при адекватной технической обработке методик любая их них может служить подспорьем в постановке диагноза. Однако дать объективную сравнительную характеристику инвазивным и неинвазивным методам количественной оценки обсемененности дыхательных путей затруднительно из-за отсутствия в диагностике ВАП общепризнанного «золотого стандарта». В то же время следует подчеркнуть, что применение БАЛ оказывается полезным и с целью дифференциальной диагностики ВАП и ОРДС [19, 20].

У 44 пациентов, находившихся на ИВЛ и имевших острые инфилтративные изменения на рент-

генограмме легких с синдромом ПОН (индекс тяжести состояния АРАСНЕ II = $19,0 \pm 2,4$), развившемся на фоне интраабдоминальной инфекции, нами выполнялся БАЛ. Жидкость центрифугировали, фильтровали и окрашивали по Романовскому–Гимзе, микроскопировали и ставили биохимические тесты. При ВАП в жидкости БАЛ выявлялось достоверно большее число полиморфно-ядерных лейкоцитов, а при ОРДС – содержание общего белка и альбумина [19].

В качестве другого, еще более сложного подхода к диагностике, использующего данные инвазивных методов микробиологической диагностики наряду с клинико-лабораторно-рентгенологическими признаками, а также определение эффективности *антибиотикотерапии* (АБТ) при исключении иной причины лихорадочного состояния, и результаты прижизненного гистологического исследования, необходимо выделить шкалу количественной оценки CPIS – *Clinical Pulmonary Infection Score* [21]. Между тем существенным недостатком шкалы CPIS является сложность ее применения в практических условиях.

При всей объективной полезности для подтверждения ВАП методов инвазивной диагностики следует подчеркнуть их дороговизну и необходимость привлечения дополнительного персонала. Поэтому в большинстве случаев они остаются методами научных исследований, а не повседневной клинической практики.

Возможно, в будущем более широкое применение получат такие недорогие и достаточно информативные методики, как «слепая» защищенная щетка или «слепой» защищенный катетер. Первые результаты их оценки дают для этого основания [22].

В целом преодоление ряда проблем, связанных с диагностикой ВАП, видится на пути улучшения междисциплинарного взаимодействия. Реаниматолог как лечащий врач является центральной фигурой, принимающей решения на основании интеграции всей суммы информации о пациенте, касающейся основного заболевания, тяжести и динамики

Таблица 3. Факторы риска развития ВАП

Связанные факторы риска	
С особенностями пациента	Возраст, сердечно-сосудистая патология, хроническое обструктивное заболевание легких, ОРДС, нарушение сознания, ожоговая травма, ПОН
С технологией ИВЛ	Длительность ИВЛ, давление в манжете менее 20 см вод. ст., реинтубация, смена контура аппарата каждые 24 ч, трахеостомия, неадекватная аспирация мокроты из субглоточного пространства
С общими особенностями ведения больного в ОРИТ	Энтеральное питание, горизонтальное положение больного, назначение H ₂ -блокаторов и антибиотиков, использование миорелаксантов

гомеостатических расстройств, факторов риска развития инфекционных осложнений, ответа на терапию.

Важнейшей составляющей такой «информационной системы» при ИВЛ служат данные о распространенности ГИ, их этиологической структуре, уровне и характере антибиотикорезистентности. В этих условиях существенно возрастает роль клинического микробиолога, участвующего в лечебно-диагностическом процессе, а специалист по интенсивной терапии должен стать активным потребителем «микробиологической» информации, используя ее как для диагностики, так и для выбора стратегии антимикробной терапии.

Эпидемиология и факторы риска ВАП

Отсутствие стандартизированной диагностики и различная исходная тяжесть состояния больных – главные причины широкой вариабельности частоты развития пневмонии при ИВЛ – от 6 до 68% [3, 4–7, 9, 19, 23].

Так, по данным многоцентровых исследований, частота ВАП после плановых операций составляет 6%, у хирургических больных, оперированных по поводу неотложных заболеваний органов брюшной полости, – 34,5% [2], при ОРДС – 55% [1].

По нашим данным, ВАП развивалась в 100% случаев, если исходный индекс тяжести АРАСНЕ II превышал 20 баллов [1]. Вероятно, и тяжесть ОРДС, которая может быть оценена по шкале Мюррея, должна влиять на частоту развития пневмонии.

В связи с тем, что длительность вентиляции повышает риск возникновения пневмонии, оправданно соотносить ее распространенность с числом дней ИВЛ.

В многоцентровом канадском исследовании частота ВАП составляла 14,8 на 1000 дней вентиляции [6]. Такой подход, в частности, позволяет оценивать и свои собственные результаты в хронологическом аспекте.

Факторы риска, выделенные с помощью множественного регрессионного анализа, демонстрируют данные табл. 3 [6].

К сожалению, пока сложно рассматривать истинную распространенность ВАП в России из-за отсутствия стандартов диагностики и интенсивной терапии, низкой оснащенности и крайней гетерогенности пациентов *отделений реанимации и интенсивной терапии* (ОРИТ).

Этиология ВАП. Влияние предшествующей антибиотикотерапии

В публикациях 90-х годов, исходивших из клиник, оснащенных авторитетными микробиологическими лабораториями, указывается на заметную роль в этиологии *Pseudomonas* spp., *Acinetobacter* spp. и метициллинорезистентных штаммов *Staphylococcus aureus* (MRSA) как в Европе, так и Северной Америке [2, 6, 8, 20–22, 24].

Полимикробная этиология при ВАП регистрируется в 40% случаев [2].

Вместе с тем частота участия отмеченных возбудителей в этиологии ВАП в отдельных центрах значительно варьирует (табл. 4). Так, только у грамотрицательных неферментирующих бактерий (*Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.) она колеблется от 8 до 46,6%.

Из факторов, наиболее существенно детерминирующих этиологическую структуру ВАП, прежде всего выделяют предшествующую антимикробную терапию и длительность ИВЛ [11, 21].

Так, раннее начало ВАП (первые 7 дней механической вентиляции) у больных без предшествующей антибактериальной терапии ассоциируется, как правило, с пневмококком, *Haemophilus influenzae*, представителями семейства *Enterobacteriaceae* без приобретенной резистентности, а также метициллиночувствительным *S. aureus*. Частота выделения анаэробов не превышала 3,5%, а их значение в развитии ВАП окончательно не определено [25].

В когортном исследовании [21], включавшем 129 последовательных эпизодов развития ВАП, грамположительные кокки и гемофильная палочка как этиологически значимые возбудители регистрировались крайне редко при назначении по тем или иным показаниям антибиотиков еще до уста-

Таблица 4. Этиологическая структура ВАП в отдельных ОРИТ, %

Возбудители	J. Rello et al., 1993 [21]	A. Torres et al., 1990 [24]	Б.Р. Гельфанд и соавт., 2000 [2]
Грамположительные:			
<i>Staphylococcus aureus</i>	24,7	8,6	17,8
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4,4	–	–
Грамотрицательные			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	21,2	21,7	46,6
<i>Acinetobacter</i> spp.	3,5	39,1	–
семейство <i>Enterobacteriaceae</i>	10,5	8,6	39,8
<i>Haemophilus influenzae</i>	17,6	–	–
Анаэробы	3,5	–	–
Грибы	3,5	4,3	5,5

новления диагноза пневмонии. Доминирующим микроорганизмом у пациентов была *P. aeruginosa*.

J.L. Trouillet и соавт. [11] выявили, что независимыми факторами риска ВАП, вызванной микроорганизмами с множественной резистентностью (*P. aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, MRSA и *Stenotrophomonas maltophilia*), являются длительность ИВЛ более 7 дней (*отношение шансов* – ОШ = 6), предшествующая антибиотикотерапия (ОШ = 14). Селекции отмеченных возбудителей способствовало назначение цефалоспоринов III поколения, фторхинолонов и имипенема (ОШ = 4). Эта же группа авторов показала влияние предшествующего повреждения легких на этиологию ВАП: при ее развитии на фоне ОРДС в 90% случаев обнаруживались те же микроорганизмы.

Таким образом, при существовании общих закономерностей формирования этиологической структуры ВАП роль отдельных возбудителей в различных медицинских центрах значительно варьирует. Очевидно, что в современных условиях микробный мониторинг ГИ в ОРИТ и создание «банков данных» не менее важны, чем мониторинг гемодинамики и респираторных функций пациентов в критических состояниях.

Атрибутивная летальность и ВАП

Популяционный добавочный (*атрибутивный*) риск рассчитывается как произведение добавочного риска на распространенность фактора риска в популяции. Применительно к ВАП он отражает *дополнительную летальность* в связи с ее развитием в процессе ИВЛ.

Трудность вынесения объективного заключения о существовании атрибутивной летальности связана с особенностями пациентов ОРИТ, нуждающихся в искусственном замещении функции дыхания. Как правило, у данной категории пациентов имеются и другие весомые факторы риска неблагоприят-

ного исхода: тяжесть основного заболевания, ПОН, декомпенсированная сопутствующая патология, неадекватная терапия и др.

Для выяснения риска дополнительной летальности при возникновении пневмонии используют *три* подхода.

Первый из них связан с применением множественного регрессионного анализа при когортных исследованиях, в результате которых J.Y. Fagon и соавт. [26] на выборке почти 2000 пациентов с нозкомиальной пневмонией показали, что ВАП служит независимым фактором риска смерти. Аналогичные результаты продемонстрированы для поздней ВАП [27] и при микробиологическом подтверждении диагноза с помощью «защищенной» браш-биопсии [28].

Между тем методика продольных когортных исследований не предполагает формирования контрольных групп и не позволяет учесть влияние всех факторов риска, определяющих прогноз.

Второй путь использует сравнительную оценку риска смерти при ВАП и ее отсутствии. При его применении в одном исследовании [29] также удалось доказать существование дополнительной летальности у больных пневмонией, развившейся в ходе ИВЛ. Однако и такой подход нельзя признать достаточно корректным, поскольку он не учитывает диспропорцию групп по самостоятельным факторам риска смерти.

Третий подход заключается в подборе групп, сравнимых по статистически значимым факторам риска смерти и отличающихся друг от друга только наличием пневмонии. При его реализации уже не было получено однозначных выводов.

В 2 работах не обнаружено даже тенденции к повышению летальности [30, 31]. Но в 3 исследованиях все-таки удалось доказать снижение выживаемости или формирование отчетливой тенденции [5, 32, 33].

В канадско-французском исследовании 2-летней давности [33] на 177 больных с ВАП с помощью анализа чувствительности, учитывающего влияние различных субпопуляций, этиологию пневмонии, время развития и адекватность эмпирической АБТ, зарегистрирована лишь тенденция к увеличению абсолютного риска смерти на 5,8% (2,4–14%) и относительного риска на 32,3% (20,6–85,1%). Наряду с этим установлено статистически значимое увеличение длительности (на 4 дня) пребывания в ОРИТ.

Несомненно, что результаты, полученные при использовании данной методики, заслуживают наибольшего внимания, но побуждают к проведению еще более детального анализа клинического материала.

Последовательное рассмотрение популяции пациентов с ВАП позволяет отметить, что она отличается чрезвычайной гетерогенностью, обусловленной критическим состоянием, его тяжестью, характером сопутствующей патологии и степенью ее компенсации, этиологией, возникающими в процессе лечения осложнениями, сроками начала не только адекватной антимикробной терапии, но и полноценности респираторной, гемодинамической, нутритивной и прочей искусственной поддержки.

В этих условиях, вероятно, не стоит однозначно утверждать о присутствии облигатной атрибутивной летальности при всех клинических ситуациях, осложнившихся присоединением ВАП. Предполагается, что она существует для отдельных субпопуляций больных ВАП, не имеющих критических значений индексов тяжести состояния или малообратимых полиорганных расстройств. Во многих случаях излечение от пневмонии просто невозможно без контроля и санации основной патологии.

Необходимо исключать из исследования (или рассматривать отдельно) пациентов с неустраненной или неустраняемой причиной критического состояния (перитонит, панкреонекроз, медиастинит), сохраняющимся нарушением сознания при инсульте и тяжелой черепно-мозговой травме и после нейрохирургических операций.

Принципы выбора эмпирической антимикробной терапии

В последние 4 года опубликованы результаты нескольких проспективных контролируемых исследований, убедительно доказывающих важность назначения адекватной эмпирической антимикробной терапии при ВАП [8–10, 34, 35]. Оказалось, что только в этих обстоятельствах наблюдалось снижение летальности. Коррекция терапии после получения результатов микробиологического исследования уже не оказывала желаемого влияния.

В связи с этим правильный выбор схемы эмпирической АБТ имеет принципиальное значение. В то же время многообразие причин острой дыхательной недостаточности, различия в тяжести исходного статуса пациентов, времени появления пневмонии и особенности АБТ существенно влияют на этиологию ВАП и затрудняют выбор антибиотика.

Для оптимального выбора схемы эмпирической АБТ необходим одновременный учет по крайней мере *пяти* групп факторов (табл. 5):

- 1) время развития пневмонии (первые 5–7 дней или позже);
- 2) наличие предшествующей АБТ(+);
- 3) тяжесть состояния, связанная с основным заболеванием и/или сопутствующей патологией, и возможность прогноза длительности ИВЛ и исхода заболевания;
- 4) этиологическая структура ВАП в конкретном лечебно-профилактическом учреждении и уровень антибиотикорезистентности возбудителей;
- 5) наличие контролируемых исследований, доказывающих эффективность конкретной схемы АБТ.

Рекомендуемые нами схемы эмпирической АБТ отличаются от существующих рекомендаций А.В. Carter и D.B. Hornick [25] и национальных французских рекомендаций [36], поскольку основаны на результатах многоцентровых исследований в России, в которых установлена широкая распространенность штаммов *Klebsiella pneumoniae* – продуцентов β -лактамаз расширенного спектра и высокая устойчивость грамотрицательных неферментирующих бактерий к антисинегнойным ингибиторозащищенным пенициллинам [37]. Поэтому они не должны использоваться для эмпирической терапии поздней ВАП. В этих же исследованиях продемонстрирована высокая активность амикацина в отношении проблемных грамотрицательных микроорганизмов – возбудителей ВАП.

В то же время необходимо иметь в виду, что преимущества комбинированной терапии с добавлением аминогликозидов установлены лишь в случаях синегнойной, клебсиеллезной или ацинетобактерной этиологии пневмонии [36].

Выбор ципрофлоксацина в качестве базисного препарата для эмпирической АБТ или включение в схему терапии ванкомицина должно осуществляться только на основании информации о локальной эпидемиологии и резистентности возбудителей в силу вариабельности распространенности MRSA и устойчивости к ципрофлоксацину грамотрицательных бактерий [37, 38].

Одним из недостатков приведенных рекомендаций является построение схем терапии ВАП вне

Таблица 5. Выбор схемы эмпирической антибиотикотерапии ВАП

Клиническая ситуация	Рекомендуемая схема АБТ
Раннее развитие ВАП, АБТ(-), ПОН(-), тенденция к регрессу основного патологического процесса, потенциальная возможность прекращения ИВЛ в течение 7 дней	Ингибиторозащищенные пенициллины или цефалоспорины III поколения (цефтриаксон или цефотаксим)
Раннее развитие ВАП, АБТ(-), ПОН(+), труднопрогнозируемая длительность ИВЛ	Цефепим ± амикацин Карбапенемы
Позднее развитие ВАП, АБТ(+), ПОН(-), регресс основного заболевания	Цефепим + амикацин Ципрофлоксацин + амикацин Цефтазидим + амикацин
Позднее развитие ВАП, АБТ(+), ПОН(+), труднопрогнозируемая длительность ИВЛ	Карбапенемы ± амикацин ± ванкомицин

связи с причиной критического состояния. Между тем во многих случаях возникновение инфекционного процесса в легочной паренхиме в ходе искусственной респираторной поддержки происходит на фоне патологии, требующей назначения АБТ.

По нашему мнению, для рационального выбора препарата определенное значение имеют и прогноз течения основного патологического процесса, и связанная с ним оценка возможной длительности ИВЛ. Такой прогноз может быть сделан на основании характера нозологии, особенностей преморбидного фона пациента, наличия ПОН и ее тяжести.

Так, в случае ранней ВАП у пациента с перитонитом и ПОН по 2–3 системам, шоком и риском развития летального исхода с вероятностью более 40%, а также труднопрогнозируемой длительностью ИВЛ имеет смысл назначить препараты с максимальной активностью против потенциальных возбудителей инфекций в различных анатомических областях (карбапенемов или цефепима), не ожидая истечения 7-х суток, когда их включение будет запоздалым или раннее формирование ВАП у пациента с тяжелой черепно-мозговой травмой, требующей длительной ИВЛ (более 10 дней).

Назначение цефалоспоринов III поколения не гарантирует достижения клинического эффекта при сохраняющихся тяжелых расстройствах сознания и продолжении ИВЛ, но способствует селекции неферментирующих бактерий и, возможно, присоединению суперинфекции, что потребует смены схемы терапии. В итоге при любом клиническом исходе стоимость лечения будет выше.

Специфика ОРИТ и выбор схемы лечения

Известно, что доля пациентов, в лечении которых используется искусственная респираторная поддержка, в различных ОРИТ может заметно отличаться.

В связи с отсутствием общероссийской статистики приводим данные: по Европе – 4–35%, локаль-

ные по Екатеринбург за 2000 г. – 0,5–15% (неопубликованные). Вполне очевидно, что чем больше больных, нуждающихся в пролонгированной ИВЛ, тем выше частота инфекционных осложнений в нижних дыхательных путях. Постоянная концентрация подобных пациентов в общей палате создает условия для перекрестной передачи бактериальных штаммов, в том числе обладающих множественной резистентностью к антибиотикам.

В этих экологических условиях помимо выполнения определенных противоэпидемических мероприятий следует проводить политику ротации антибиотиков для стартовой эмпирической терапии. Ее целесообразность доказана рядом исследователей.

Так, М.Н. Kollef и соавт. [39], чередуя назначения цефтазидима и ципрофлоксацина каждые 6 мес, отметили статистически значимое снижение частоты ВАП, вызванной полирезистентными грамотрицательными бактериями. Наиболее весомые аргументы получены при использовании цефепима [40]. Расширение показаний к применению цефепима оправданно прежде всего с позиций высокой активности против потенциальных возбудителей, уступающей только карбапенемам, и в связи с результатами контролируемых исследований [40–43].

Выбор стратегии антибиотикотерапии при ВАП: дезэскалационная или эскалационная терапия?

Более высокая летальность, наблюдаемая у пациентов с выполненной коррекцией схемы АБТ, в связи с получением результатов микробиологического исследования или отсутствием клинического эффекта побуждает отдавать предпочтение *деэскалационной терапии*. Старт терапии с антибиотиков, обладающих максимально высокой активностью против всех наиболее вероятных возбудителей этого вида госпитальной пневмонии (карбапенемы или цефепим) в моноварианте или в комбинации с аминогликозидами, сопровождается не только луч-

шими клиническими результатами, но и меньшими затратами на лечение в целом [8–10, 34, 43].

В последние годы в контролируемых исследованиях доказана статистически значимая высокая клиническая эффективность комбинации цефепим/амикацин, а также монотерапии меропенемом перед прежде весьма популярной схемой цефтазидим/амикацин [43, 44].

Фармакодинамика антибиотиков и выбор режима дозирования

В связи с высокой частотой неудач терапии ГИ, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов, обоснованы попытки выбора препаратов и режима дозирования с учетом их фармакодинамических свойств. Фармакодинамика антимикробных препаратов описывает взаимосвязь между концентрацией антибиотиков в биологических средах организма и бактерицидной активностью.

J.J. Schentag и соавт. [45], анализируя результаты АБТ у пациентов с госпитальной пневмонией, установили, что скорость эрадикации возбудителя коррелировала со временем поддержания концентрации антибиотика в крови выше *минимальной подавляющей концентрации* (МПК) для данного возбудителя и величиной отношения площади под кривой концентрации (выше МПК) в течение 24 ч к МПК.

Данный расчетный параметр принято описывать аббревиатурой АУИС – *area under inhibitory curve*. Приемлемый клинический ответ наблюдался, когда значение АУИС, получаемое с помощью одного антибиотика или их комбинации, превышало величину 125. Если значение АУИС было на уровне 125, элиминация бактерий как при использовании фторхинолонов, так и β -лактамов осуществлялась за 7 дней. Увеличение АУИС до 250 сокращало время микробной эрадикации до 1–2 сут на фоне применения фторхинолонов, но не β -лактамов антибиотиков.

Более того, при использовании антибиотиков в дозах, не позволявших достичь величины АУИС, равной 125, наблюдалась селекция субпопуляций резистентных штаммов микроорганизмов.

Безусловно, выбор схемы терапии с позиций фармакокинетики и фармакодинамики является оптимальным. Он позволяет определить индивидуальный режим дозирования, предсказать клинический ответ на конкретный препарат и снизить риск селекции резистентных штаммов бактерий в конкретном отделении. К сожалению, практическая реализация данного подхода доступна крайне ограниченному числу лечебно-профилактических учреждений.

Тем не менее можно сделать следующие выводы, имеющие важное практическое значение для рациональной терапии ВАП.

1. Соотнесение фармакокинетических параметров препаратов, приведенных в табл. 5, и суммарных данных об их активности против наиболее значимых возбудителей ВАП позволило сделать следующее заключение относительно их режима дозирования при нормальном клиренсе креатинина: аминогликозиды должны назначаться 1 раз в сутки, ципрофлоксацин – 3 раза, цефалоспорины с периодом полувыведения 1–2 ч – 3–6 раз, ингибиторозащищенные пенициллины (пиперациллин/тазобактам и тикарциллин/клавуланат) – 6 раз, цефепим – 2–3 раза.

2. В связи с широкой распространенностью *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. как возбудителей ВАП и более высокими значениями МПК (1–8 мг/л) для всех потенциально активных антимикробных средств обоснованно назначение препаратов в максимальных дозах с увеличением кратности их введения: ципрофлоксацин – по 400 мг 3 раза в сутки, имипенем – 3–4 г/сут, меропенем – 3 г/сут, цефепим – 4–6 г/сут, цефтазидим – 6 г/сут.

3. Принимая во внимание суммарные данные о МПК в отношении возбудителей ВАП [46–49] и фармакокинетический профиль β -лактамов, наиболее высокие значения АУИС получаются при использовании карбапенемов.

4. При МПК аминогликозидов (амикацин, тобрамицин) 1–2 мг/л в отношении большинства возбудителей госпитальной пневмонии значения АУИС будут находиться на уровне 30–50 [45]. Поэтому аминогликозиды могут и должны быть использованы только в качестве компонента комбинированной терапии инфекций, вызванных некоторыми «проблемными» микроорганизмами.

5. По-видимому, если β -лактамовый антибиотик обеспечивает значение АУИС выше 125, проводить комбинированную терапию не следует.

6. В качестве возможных вариантов терапии ВАП, вызванных *P. aeruginosa*, следует использовать комбинацию β -лактамов (карбапенемы, цефтазидим, цефепим) с амикацином или ципрофлоксацином.

7. Включение ванкомицина в схему эмпирической терапии оправданно лишь при высокой распространенности MRSA в конкретном ОРИТ.

Заключение

Повышение выживаемости и увеличение продолжительности жизни больных с различными формами тяжелой гипоксии во многом связаны с широким внедрением в практику искусственной респираторной поддержки. Наиболее частым осложнением данного инвазивного метода интенсив-

ной терапии является пневмония, увеличивающая в некоторых случаях летальность, длительность нахождения в ОРИТ и материальные затраты. Главную роль в ее генезе играют исходная тяжесть состояния пациента, общие особенности ведения больных в ОРИТ и технология ИВЛ.

Диагностика пневмонии в процессе проведения ИВЛ может быть затруднительной в связи с отсутствием «золотого стандарта». Необходим поиск доступных для широкой практики высокоинформативных методов инвазивной микробиологической диагностики.

Литература

1. Боровик А.В. Роль и место бронхоальвеолярного лаважа в уточнении характера острого легочного повреждения при критических состояниях. Тезисы докладов VI Всероссийского съезда анестезиологов и реаниматологов. М; 1998. с. 66.
2. Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Белоцерковский Б.З. и др. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких (ИПивл) у хирургических больных. М; 2000.
3. Кассиль В.Л. Искусственная вентиляция легких в интенсивной терапии. М.: Медицина; 1987.
4. Fagon J.-Y., Chastre J., Hance A.J., et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:871-4.
5. Fagon J.-Y., Chastre J., Hance A.J., et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94:281-8.
6. Cook D. Ventilator-associated pneumonia: perspectives on the burden illness. *Intensive Care Med* 2000; 26(Suppl.1): 31-7.
7. Синопальников А.И., Дмитриев Ю.К. Вентиляторассоциированная пневмония: критерии диагностики, прогноз, эмпирическая антибактериальная терапия. *Рос мед вести* 2000; 3:45-51.
8. Alvarez-Lerma F. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in intensive care unit: ICU-Acquired Pneumonia Study Group. *Intensive Care Med* 1996; 22:387-94.
9. Rello J., Gallego M., Mariscal D., Sonora R., et al. The value of routine microbial investigation in ventilator-associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* 1997; 156:196-200.
10. Luna C.M., Vujacich P., Niederman M.S., et al. Impact of BAL data on the therapy and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1997; 111:676-85.
11. Trouillet J.L., Chastre J., Vuagnant A., et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug resistant bacteria. *Am Rev Resp Crit Care Med* 1998; 157:531-9.
12. Beydon I., Saada M., Liu N., et al. Can portable chest X-ray examination accurately diagnose lung consolidation after major surgery? A comparison with computed tomography scan. *Chest* 1992; 102:1698-703.
13. Corley D.E., Kitrland S.H., Winterbauer R.H., et al. Reproducibility of the histologic diagnosis of pneumonia among a panel of four pathologist: analysis of a gold standard. *Chest* 1997; 112:458-65.
14. Pingleton S.K., Fagon J.Y., Leeper K.V. Patient selection for clinical investigation of ventilator-associated pneumonia: criteria for evaluating diagnostic techniques. *Chest* 1992; 102:553-6.
15. Baker A.M., Bowton D.L., Haponik E.F. Decision making in nosocomial pneumonia: an analytic approach to the interpretation of quantitative bronchoscopic cultures. *Chest* 1995; 107:85-95.
16. Fagon J.-Y., Chastre J., Wolff M., et al. Invasive and non-invasive strategies for management of suspected ventilator-associated pneumonia. A randomized trial. *Ann Intern Med* 2000; 132:621-30.
17. Heyland D.K., Cook D.J., Marshall J., et al. The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator-associated pneumonia. *Canadian Critical Care Trials Group. Chest* 1999; 115:1076-84.
18. Griffin J.J., Meduri G.U. New approaches in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Med Clin North Am* 1994; 78:1091-112.
19. Боровик А.В., Руднов В.А. Нозокомиальная пневмония при проведении продленной ИВЛ. *Вестн интенсивной тер* 1996; 2-3:29-33.
20. Croce M.A., Fabian T.C., Schurr M.J. Using bronchoalveolar lavage to distinguish nosocomial pneumonia from systemic inflammatory response syndrome: a prospective analysis. *J Trauma* 1995; 39 (6):1134-9.
21. Rello J., Ausina V., Ricart M., et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1993; 104:1230-5.
22. Gallego M., Valles J., Rello J. New perspectives in the diagnosis of nosocomial pneumonia. *Curr Opin Pulm Med* 1997; 3:116-9.
23. Bowton D.L. Nosocomial pneumoniae in the ICU – year 2000 and beyond. *Chest* 1999; 115:1-7.
24. Torres A., Aznar R., Gatell J.M., et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumoniae in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:523-8.

25. Carter A.B., Hornick D.B. Therapy for ventilator-associated pneumonia. *Clin Chest Med* 1999; 20 (3):681-91.
26. Fagon J.-Y., Chastre J., Vuanangt A., et al. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in ICU. *JAMA* 1996; 275:866-9.
27. Kollef M., Silver P., Murphy D.M. The effect of late-onset VAP in determining patient mortality. *Chest* 1995; 108:1655-62.
28. Bregeon F., Papazian L., Visconti A., et al. Relationship of microbiologic diagnostic criteria to morbidity and mortality in patients with VAP. *JAMA* 1997;277:655-62.
29. Cunnion K.M., Weber D.J., Broadhead W.E., et al. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical care population. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153:358-62.
30. Baker A.M., Meredith J.W., Haponik E.F. Pneumonia in intubated trauma patients. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153:343-9.
31. Papazian L., Bregeon F., Thirion X., et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 154:91-7.
32. Craig C.P., Connelly S. Effect of ICU nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. *Am J Infection Control* 1984; 12:233-8.
33. Heyland D.K., Cook D.J., Griffith L.E., et al. Attributive morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critical ill patients. *Am J Resp Crit Care Med* 1999; 159 (4):1249-56.
34. Kollef M.H., Ward S. The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes: implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1998; 113:412-20.
35. Kollef M.H. Ventilator-associated pneumonia: the importance of initial empiric antibiotic selection. *Infect Med* 2000; 17:278-83.
36. Chastre J., Trouillet J.-L. Nosocomial pneumonia: guidelines for initial management and empirical treatment. *Eur Res Mon* 1997; 3:101-17.
37. Состояние антибиотикорезистентности грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в отделениях интенсивной терапии. Межведомственный научный совет по внутрибольничным инфекциям при РАМН и Минздраве РФ, Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии 1997.
38. Vincent J.-L. Microbial resistance: lessons from EPIC study. *Intensive Care Med* 2000; 26 (1):3-8.
39. Kollef M.H., Vlasnik J., Sharpless L., et al. Scheduled change of antibiotic classes: a strategy to decrease the incidence of ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1040-8.
40. Goossens H. The role of cefepime in preserving and restoring *in vitro* bacterial susceptibility patterns. *Infectious Dis Clin Pract* 1999; Special suppl:5-7.
41. Сидоренко С.В., Страчунский Л.С., Ахметова Л.И. и др. Результаты многоцентрового исследования сравнительной активности цефепима и других антибиотиков в отношении возбудителей тяжелых госпитальных инфекций (программа Micromax). *Антибиотики и химиотер* 1999; 44 (11):7-22.
42. Cost-effectiveness analysis of cefepime compared with ceftazidime in intensive care unit patients with hospital-acquired pneumonia. *Infectious Dis Clin Pract* 1999; 8 (5):245-51.
43. Beaucaire G. Cefepime in the empirical treatment of hospital-acquired pneumonia: recent microbiological, clinical and pharmacoeconomic data. *Infectious Dis Clin Pract* 1999; Special suppl: 8-10.
44. Lerma A. The Serous Infection Study Group Efficacy of meropenem as monotherapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *J Chemother* 2001; 13 (1):70-81.
45. Schentag J. Antimicrobial action and pharmacokinetics / pharmacodynamics: the use of AUC to improve efficacy and avoid resistance. *J Chemother* 1999; 11:426-39.
46. Госпитальные инфекции, вызванные *Pseudomonas aeruginosa*. Распространенность и клиническое значение антибиотикорезистентности. *Антибиотики и химиотер* 1999; 44 (3):25-34.
47. Iaconis J.P., Pitkin D.H., Sheikh W., et al. Comparison *in vitro* activity of meropenem and six other antimicrobials against *P. aeruginosa* isolates from North American studies and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997; 24 (S2): 191-7.
48. Paterson D.L., Ko W., von Gottenberg A. *In vitro* susceptibility and clinical outcome of bacteremia due extended-spectrum beta-lactamase producing *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 1998; 27:956.
49. Cisneros J.M., Reyes M.J. Pachon J., et al. Bacteremia due to *Acinetobacter baumannii*: epidemiology, clinical findings and prognostic features. *Clin Infect Dis* 1996; 22:1026-32.