

УДК

Современные аспекты эпидемиологии, диагностики и лечения нозокомиальной пневмонии

Г.К. Решедько, Е.Л. Рябкова, Р.С. Козлов

НИИ антимикробной химиотерапии ГОУ ВПО СГМА Росздрава, Смоленск, Россия

Нозокомиальная пневмония (НП) является одной из актуальных проблем современной медицины. Развитие нозокомиальной пневмонии приводит к увеличению длительности госпитализации и повышению летальности. В диагностике НП, так же как и в лечении, до сих пор остается много нерешенных вопросов. Своевременная и адекватная стартовая антибактериальная терапия улучшает исходы при НП. Авторами статьи

рассматриваются основные аспекты эпидемиологии НП, включая особенности эпидемиологии и резистентности возбудителей НП в России, представлены современные подходы к диагностике НП, а также результаты некоторых клинических исследований эффективности различных режимов антибактериальной терапии НП.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, диагностика, антибактериальная терапия.

Nosocomial Pneumonia: Current State of Epidemiology, Diagnostics and Treatment

G.K. Reshedko, E.L. Rjabkova, R.S. Kozlov

Institute of Antimicrobial Chemotherapy, Smolensk, Russia

Nosocomial pneumonia (NP) is a serious challenge for modern medicine. NP leads to prolongation of the hospitalization and high mortality. Optimal approaches to the diagnosis and prophylaxis of NP remain subjects for further development.

Adequate and timely initial antibacterial therapy improves outcomes of NP. The article reviews epi-

demiology of NP with an accent made on key features of epidemiology and antimicrobial resistance of pathogens of NP in Russia, current approaches for diagnosis of NP, and results of clinical trials of different antibiotic regimens for NP.

Key words: nosocomial pneumonia, diagnostics, antibacterial therapy.

Контактный адрес:

Елена Леонидовна Рябкова

Эл. почта: Elena.Rjabkova@antibiotic.ru

Введение

Нозокомиальные инфекции являются еще одной «болезнью цивилизации». Появившись одновременно с возникновением медицинских учреждений, особую актуальность и значимость нозокомиальные инфекции приобрели в последние десятилетия. И, несмотря на то что в последние годы представление о нозокомиальных инфекциях расширяется и все большее внимание уделяется инфекциям, развивающимся у пациентов, которые получают медицинскую помощь на дому или в домах престарелых, в России проблема нозокомиальных инфекций все же наиболее актуальна для стационаров. Как и популяция в целом, госпитализированные пациенты (как правило, среднего и пожилого возраста) имеют ряд сопутствующих заболеваний, иммунные нарушения, им проводятся инвазивные манипуляции и антибиотикотерапия.

Нозокомиальной пневмонией (НП) считается пневмония, развившаяся через 48 часов и более после госпитализации. НП – вторая по частоте нозокомиальная инфекция после нозокомиальных инфекций мочевых путей, при этом НП является ведущей причиной летального исхода среди всех нозокомиальных инфекций [1, 2]. В отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) НП составляет более 25% всех инфекций и является причиной 50% назначений антибиотиков [2].

Распространенность НП зависит от многих факторов. По опубликованным данным, она составляет 5–10 случаев на 1000 пациентов, находящихся на стационарном лечении [3]. Для пациентов, находящихся на *искусственной вентиляции легких* (ИВЛ), риск развития НП возрастает в 20 раз [4]. Особое значение имеет длительность ИВЛ, поэтому более точны данные по распространенности НП, представленные на 1000 дней ИВЛ. В среднем, частота развития *вентилятор-ассоциированной пневмонии* (ВАП) составляет 7–14 эпизодов на 1000 дней ИВЛ [5].

Многочисленные исследования продемонстрировали, что НП приводит к увеличению длительности госпитализации в среднем на 7–10 дней, а также является причиной повышения длительности ИВЛ и нахождения в ОРИТ [6]. По данным, полученным в США и странах Европы, затраты, связанные с эпизодом ВАП, значительны и варьируют от 10 000 до 40 000 американских долларов [4, 7, 8].

Летальность при НП колеблется от 30 до 71% [9] и преимущественно связана с тяжестью заболевания на момент постановки диагноза, сопутствующей патологией, неадекватной антибиотикотерапией, пожилым возрастом, с инфицированием

высоковирулентными возбудителями, такими как *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus*, а также зависит от и типа отделения (ОРИТ и не-ОРИТ). Однако не у всех пациентов НП является непосредственной причиной смерти, чаще же причиной смерти является основное заболевание с НП как окончательным исходом. Об атрибутивной летальности сообщалось лишь в случаях НП, вызванной *P.aeruginosa* [10], *Stenotrophomonas maltophilia* [11] и *S. aureus* [12]. При этом указываемый уровень атрибутивной летальности при НП может достаточно сильно варьировать, достигая 30% [13].

Учитывая столь высокую значимость НП, специалисты, вовлеченные в терапию данного заболевания, должны использовать современные руководства и данные по эпидемиологии антибиотикорезистентности нозокомиальных возбудителей.

Этиология и патогенез

НП может быть обусловлена широким спектром возбудителей [9]. Наиболее частыми из них являются грамотрицательные палочки, включая энтеробактерии (*Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Enterobacter* spp.), неферментирующие грам(-) бактерии (*P.aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), грам(+) кокки (*S. aureus*, включая метициллинорезистентные *S. aureus* – MRSA, и *Streptococcus pneumoniae*). Несмотря на то, что каждый из перечисленных микроорганизмов может быть возбудителем пневмонии, в последние годы отмечается возрастание доли НП, вызванных полимикробной флорой [14, 15]. *Полирезистентные возбудители* (ПРВ) встречаются с возрастающей частотой при НП, особенно у пациентов с ВАП и в ОРИТ [0], поэтому необходимо выявление факторов риска инфекции ПРВ.

Факторы риска полирезистентных возбудителей НП [9]:

- антибиотикотерапия (АБТ) в предшествующие 90 дней до настоящей госпитализации;
- госпитализация длительностью ≥ 5 дней;
- высокий уровень резистентности внебольничных возбудителей в регионе и нозокомиальных возбудителей в данном отделении;
- наличие факторов риска развития пневмонии, связанной с медицинскими вмешательствами:
 - госпитализация 2 сут и более в течение предшествующих 90 дней;
 - пребывание в домах длительного ухода (дома престарелых, инвалидов и др.);
 - проведение инфузионной терапии в домашних условиях;
 - постоянный диализ в течение предшествующих 30 дней;

- лечение ран в домашних условиях;
- наличие члена семьи с заболеванием, вызванным ПРВ;
- иммунодефицитное состояние и/или иммуносупрессивная терапия.

Важным с точки зрения назначения адекватной эмпирической терапии является время манифестации НП. Как правило, возбудителями ранней НП (развившейся в течение первых 5 дней с момента госпитализации) являются микроорганизмы, характеризующиеся невысоким уровнем резистентности (*S.pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacteriaceae*, метициллиночувствительные *S. aureus* – MSSA). При поздней НП риск выделения ПРВ значительно возрастает.

Кроме времени манифестации эпизода НП важными являются также другие факторы. В ходе проспективного исследования, включавшего 3600 пациентов в ОРИТ, сравнивался спектр возбудителей ранней и поздней НП. У пациентов с ранней НП *Pseudomonas* spp., MRSA и *Acinetobacter* spp. выделялись в 25, 18 и 6% случаев соответственно. При этом у 78% пациентов с ранней НП была предшествующая АБТ и 49% пациентов находились в стационаре по крайней мере 24 ч до перевода в ОРИТ [16]. Эти данные свидетельствуют о том, что предшествующая АБТ и госпитализация могут иметь большее значение в определении возбудителя НП, чем время развития эпизода НП. При отсутствии предшествующей АБТ или длительной госпитализации риск вовлечения резистентных возбудителей значительно ниже.

Клинические особенности и сопутствующие заболевания в ряде случаев могут предрасполагать к инфицированию определенными возбудителями. Частым возбудителем НП у пациентов с комой, черепно-мозговыми травмами, диабетом, почечной недостаточностью является *S.aureus* [3]. У пациентов, длительно находящихся в ОРИТ, получавших антибиотики, кортикостероиды, ведущим возбудителем является *P. aeruginosa* [17]. НП, вызванная легионеллой, как правило, встречается у пациентов с иммунодефицитными состояниями или при вспышках, обусловленных контаминацией системы водоснабжения. Анаэробы могут являться возбудителями при аспирационной пневмонии, однако крайне редко – при НП/ВАП [18–20].

Структура возбудителей варьирует в различных стационарах и даже в отделениях одного стационара. Она зависит от типа отделения и политики применения антибиотиков. Поэтому чрезвычайно важно осуществлять постоянный мониторинг распространенности и антибиотикорезистентности возбудителей НП.

Необходимо отметить, что в последние годы отмечается возрастание роли неферментирующих грамотрицательных бактерий, особенно *Acinetobacter baumannii*, в этиологии НП. Так, у пациентов на ИВЛ, у которых в качестве материала для бактериологического исследования использовали неконтаминированные образцы, полученные при помощи бронхоскопических методик, частота выделения *Acinetobacter* spp. составила 15–24% [21, 22]. Подобные тенденции отмечаются во всем мире, несмотря на существенный прогресс в ведении пациентов на ИВЛ и рутинное использование эффективных процедур по дезинфекции респираторного оборудования [23].

Сходная картина наблюдается и в России. Согласно российским данным, отмечается увеличение доли *A. baumannii* в структуре возбудителей НП. В 1997–1999 г. доля данного возбудителя в ряду грамотрицательных нозокомиальных возбудителей в ОРИТ составляла лишь 6,4%, тогда как в 2002–2004 г. – 15,9% [24, 25].

Диагностика

Несмотря на то что золотого стандарта в диагностике НП не существует, современные рекомендации по ведению пациентов с НП предлагают одновременное использование клинической и бактериологической стратегии в диагностике НП.

С клинической точки зрения руководства рекомендуют незамедлительное начало АБТ у всех пациентов с клиническими проявлениями НП. Выбор АБТ должен происходить с учетом факторов риска ПРВ, а также локальных данных по распространенности и резистентности нозокомиальных возбудителей. Однако ограничением такого подхода является потенциально неоправданно широкое назначение АБТ, поскольку со сходной клинической картиной могут протекать внелегочные инфекции и неинфекционные заболевания (острый респираторный дистресс синдром, застойная сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии). Предполагать НП следует в случае появления новых очагово-инфильтративных изменений на рентгенограмме наряду с клиническими признаками инфекции (лихорадка, гнойная мокрота, лейкоцитоз, снижение оксигенации).

Бактериологический подход включает в себя своевременное получение и количественное исследование образцов из нижних дыхательных путей, таких как эндотрахеальный аспират, бронхоальвеолярный лаваж, материал, полученный с помощью защищенных щеток. Результаты бактериологического исследования используются для выявления возбудителей НП, выбора антибактериального

препарата (АБ) и решения вопроса о продолжении/прекращении АБТ. Использование количественных методов способствует дифференциации колонизации и инфекции. Культуральное исследование полученного материала позволяет провести деэскалацию или прекращение АБТ. В одном из исследований показана возможность прекращения АБТ у пациентов с маловероятным клиническим диагнозом ВАП и отрицательными результатами исследования БАЛ [26].

В ряде случаев возможно проведение микробиологического исследования крови, однако чувствительность этого метода составляет менее 25% [27]. Кроме того, причиной бактериемии у госпитализированных пациентов могут быть другие источники, даже если у пациента имеется ВАП.

В связи с тем, что большинство методов получения материала для бактериологического исследования являются дорогостоящими и трудоемкими, клиницисты могут ограничиться исследованием мокроты или эндотрахеального аспирата [28].

Терапия

Успешная терапия НП/ВАП остается сложной и неоднозначной проблемой. При подозрении на НП требуется незамедлительное начало АБТ в адекватных дозах. Показано, что чем меньше составлял период между постановкой диагноза и началом терапии, тем более благоприятным был прогноз, а также уменьшались длительность госпитализации и затраты [29–32].

Ряд исследований однозначно показал, что адекватная стартовая АБТ снижает риск развития летального исхода [10, 33, 34]. Также показано, что неадекватная стартовая терапия является одним из наиболее значимых независимых факторов риска летального исхода [22, 35]. Необходимо отметить, что нерациональное назначение антибиотиков способствует селекции резистентных штаммов. Снижение необоснованного использования антибиотиков при НП возможно за счет проведения деэскалации терапии в максимально ранние сроки.

Для пациентов с низким риском ПРВ и у пациентов с ранней НП должны назначаться антибиотики, активные в отношении традиционных возбудителей внебольничных инфекций дыхательных путей. Препаратами выбора являются ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности, фторхинолоны или карбапенемы без антисинегнойной активности [36].

У пациентов с высоким риском полирезистентных возбудителей необходимо назначать антибиотики, в спектр активности которых входят *P. aeru-*

ginosa, *Acinetobacter* spp., энтеробактерии, продуцирующие бета-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), MRSA. Как правило, терапия комбинированная и включает в себя бета-лактамы с антисинегнойной активностью в комбинации с фторхинолонами с антисинегнойной активностью, а также с линезолидом и ванкомицином. Главной задачей в ведении пациентов данной группы является максимально быстрая деэскалация АБТ на основании результатов бактериологического исследования адекватного клинического материала.

Важным условием успешной АБТ НП является учет фармакодинамических и фармакокинетических особенностей антибиотиков. Для аминогликозидов и фторхинолонов характерна корреляция между эффективностью и величиной отношения максимальной концентрации антибиотика в крови (C_{max}) к минимальной подавляющей концентрации (МПК). Напротив, для бета-лактамов и ванкомицина клинически значимой является длительность поддержания их концентрации в крови выше МПК.

Необходимо подчеркнуть, что у пациентов, находящихся на ИВЛ, на ранних стадиях септического шока фармакокинетические параметры антибиотиков могут меняться в связи с увеличенным объемом распределения и/или увеличенным почечным клиренсом [37, 38]. В этом случае назначение стандартных доз будет субоптимальным и, несмотря на адекватность выбора антибиотика, АБТ может быть неэффективной в связи с недостаточной концентрацией антибиотика в очаге инфекции [39]. С другой стороны, в случае развития сепсиса может наблюдаться развитие почечной недостаточности и повышение концентрации антибиотика вследствие падения почечного клиренса [40]. Проникновение антибиотиков в ткань легких также является ключевым моментом, определяющим эффективность терапии.

Исходы НП могут быть значительно улучшены, если при терапии будут учитываться вышеперечисленные факторы.

Монотерапия или комбинированная терапия?

Однозначных рекомендаций по проведению монотерапии или комбинированной терапии при НП нет. Обычно, в случае грамотрицательных возбудителей, комбинированная терапия состоит из бета-лактамов и фторхинолонов/аминогликозидов. Теоретически комбинация бета-лактама с аминогликозидом в отношении грамотрицательных возбудителей обладает потенциальным синергизмом, однако в исследовании на животных данная гипотеза не подтверждена [41]. Фторхинолоны характеризуются лучшим проникновением в ткань легких и меньшим риском нефротоксичности.

В данном контексте интересны результаты метаанализа эффективности различных режимов терапии НП [42]. Авторами была показана тенденция к более низкому показателю летального исхода при использовании карбапенемов, чем при использовании других бета-лактамов и фторхинолонов в качестве монотерапии или в комбинации с аминогликозидами. Не было выявлено различий в эрадикации таких возбудителей как *A. baumannii*, *K. pneumoniae* и *S. aureus*.

В проспективном открытом рандомизированном исследовании сравнивалась монотерапия меропенемом и комбинированная терапия цефтазидимом в комбинации с амикацином у пациентов с ВАП. В группе меропенема клиническая эффективность составила 82,5%, бактериологическая эффективность – 75%, что превышало клиническую и бактериологическую эффективность комбинации цефтазидима с амикацином (74 и 54% соответственно, различия статистически значимы, $p < 0,05$) [43]. В проспективном открытом рандомизированном исследовании, проведенном в 22 центрах США, сравнивалась эмпирическая монотерапия меропенемом и комбинацией цефтазидима с тобрамицином. Было показано, что в группе меропенема клиническая (89%) и бактериологическая (89%) эффективность была достоверно выше, чем в группе пациентов, получавших цефтазидим с тобрамицином (72 и 67% соответственно, $p < 0,006$) [44].

Результаты еще одного метаанализа показали, что монотерапия при ВАП не уступает по эффективности комбинированной терапии [45]. При проведении другого метаанализа было получено, что для пациентов с ВАП с низким риском полирезистентных грамотрицательных возбудителей значимых различий в исходах при монотерапии или комбинированной терапии не наблюдалось. В то же время, для пациентов с высоким риском полирезистентных грамотрицательных возбудителей комбинированная терапия способствовала более высокой клинической и микробиологической эффективности [46].

Деэскалационная терапия. Под деэскалацией понимают смену антибиотика широкого спектра на антибиотик с более узким спектром активности на основании результатов бактериологического исследования клинического материала. Основную трудность составляет оценка этиологической значимости выделенного микроорганизма. Кроме того, деэскалация не всегда возможна, если возбудителем являются *P. aeruginosa* или *Acinetobacter* spp. [47], так как эти микроорганизмы обладают ассоциированной резистентностью к большинству классов антибиотиков.

Тем не менее, деэскалационный режим использования антибиотиков при НП позволяет снизить длительность терапии [48] и, в ряде случаев, летальность [49, 50]. Кроме того, деэскалация позволяет уменьшить необоснованное применение антибиотиков и, как следствие, риск развития резистентности.

Продолжительность терапии. Оптимальная длительность терапии НП остается неустановленной. Недавно проведенные исследования продемонстрировали эффективность использования более коротких, чем традиционные, курсов АБТ [51–55].

Пациентам назначали сверхкороткие курсы АБТ (3 дня) при низкой вероятности НП (количество баллов по шкале CPIS ≤ 6) [51]; 7-дневный курс терапии вместо стандартного 14-дневного [51] и индивидуальный подход к прекращению АБТ на основании клинического ответа [53]. Было показано, что в случае адекватной терапии ВАП значительное улучшение всех клинических переменных наблюдалось в течение первых 6 дней после начала терапии [54]. В рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с микробиологически подтвержденной ВАП, получавших адекватную стартовую АБТ в течение 8 дней, исходы были сопоставимы с таковыми при длительности терапии в течение 15 дней. Тенденция к рецидиву отмечалась у пациентов, инфицированных *неферментирующими грамотрицательными бактериями* (НФГОБ), однако клинические исходы были теми же. Авторы рекомендуют продолжение терапии более 7 дней пациентам с сохраняющимися симптомами инфекции или в случае инфекции, обусловленной *P. aeruginosa* или другими НФГОБ. Большинству пациентов не требуется более 7 дней терапии [52].

В то же время, результаты недавно опубликованного исследования показали, что даже для пациентов, у которых ВАП была вызвана НФГОБ, при уменьшении длительности терапии до 3-8 дней не наблюдалось статистически значимых различий в показателях рецидивов и летальности. Напротив, у пациентов получавших короткие курсы АБТ, отмечалась тенденция к более низким уровням рецидива [55].

Альтернативные методы ведения пациентов с НП/ВАП. Ингаляционное введение антибиотиков обычно является дополнением к парентеральной терапии пневмонии у пациентов с муковисцидозом. Целью ингаляционного назначения антибиотиков является создание высоких концентраций в нижних отделах дыхательных путей, особенно для препаратов, недостаточно проникающих в ткани

легких, а также воздействие на микроорганизмы с высокими значениями МПК.

Результаты недавно проведенного метаанализа эффективности ингаляционного введения антибиотиков у пациентов с НП показали, что ингаляционное использование антибиотиков может быть эффективным у пациентов без муковисцидоза и заслуживает дальнейшего изучения. В частности, у пациентов, получавших антибиотики ингаляционно (вместе или без системной АБТ), наблюдались более благоприятные клинические исходы по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию [56].

Особенности ведения пациентов с НП, вызванной различными возбудителями

P. aeruginosa. *P. aeruginosa* часто вызывает некротические изменения в легких с необратимыми морфологическими нарушениями. Синегнойная палочка является основной причиной смерти у интубированных пациентов с пневмонией с атрибутивной летальностью до 13% в случае рациональной стартовой терапии и значительно более высокой летальностью в случае неадекватной или несвоевременной терапии [57]. *P. aeruginosa*, характеризуясь природной устойчивостью к большинству антибиотиков, отличается способностью быстро приобретать резистентность и к антисинегнойным препаратам.

Препаратами выбора для терапии НП, вызванной *P. aeruginosa*, должны являться комбинация антисинегнойного цефалоспоринона (цефепим, цефтазидим), антисинегнойного карбапенема (меропенем, имипенем), пиперациллина/тазобактама с аминогликозидом или фторхинолоном.

A. baumannii. Инфицирование *A. baumannii* обычно происходит экзогенным путем. Ацинетобактерии характеризуются низкой вирулентностью. Однозначных данных, свидетельствующих о значимом увеличении длительности госпитализации и атрибутивной летальности, при нозокомиальных инфекциях, вызванных ацинетобактериями, нет [58–61]. Сообщалось, что предшествующая АБТ являлась фактором риска развития ВАП, обусловленных ацинетобактериями [62]. Интересным является факт, что терапия имипенемом приводила к появлению имипенеморезистентных штаммов [62]. В настоящее время терапия инфекций, вызванных *A. baumannii*, представляет серьезную проблему, поскольку наблюдается рост резистентности этого возбудителя ко многим антибактериальным препаратам. Оптимальным режимом терапии данных инфекций является назначение высоких доз карбапенемов, которые харак-

теризуются высокой степенью проникновения в ткань легких и проявляют активность в отношении резистентных к другим антибиотикам штаммов ацинетобактеров. Высокая *in vitro* активность цефоперазона/сульбактама в отношении *Acinetobacter spp.* и данные клинических исследований также позволяют рекомендовать его для терапии НП, вызванных данным возбудителем [63].

Грамотрицательные бактерии – продуценты БЛРС и AmpC-бета-лактамаз. Тревожным является широкое распространение штаммов энтеробактерий, продуцирующих БЛРС и AmpC-бета-лактамазы. Терапевтические возможности в отношении данных возбудителей крайне ограничены. Препаратами выбора для тяжелых инфекций, вызванных БЛРС-продуцентами, являются карбапенемы.

Неадекватный выбор антибиотиков для терапии инфекций, вызванных БЛРС-продуцирующими штаммами *K. pneumoniae*, ассоциирован с высокими показателями летальности. Было показано, что использование карбапенемов в течение 5 дней с момента развития бактериемии, обусловленной БЛРС-продуцирующими микроорганизмами, являлось независимым фактором снижения летальности [64]. Следует помнить о том, что многие БЛРС-продуценты могут сохранять *in vitro* чувствительность к цефалоспоринонам III-IV поколений, однако терапия данными препаратами клинически неэффективна.

MRSA. Проблемы эффективной терапии НП, вызванных MRSA, обусловлены ограниченным набором антибиотиков с доказанной активностью *in vivo*. И, несмотря на то, что многие антибиотики проявляют высокую *in vitro* активность в отношении MRSA, их клиническая эффективность не доказана. Оптимальным является назначение гликопептидов или линезолида.

Данные по эпидемиологии резистентности возбудителей НП в России

При исследовании 1555 грамотрицательных возбудителей НП, выделенных в ОРИТ России в 2002–2004 гг., было получено, что основными возбудителями являлись *P. aeruginosa* (35,3%), *K. pneumoniae* (17,2%), *A. baumannii* (15,9%) и *E. coli* (8%). Структура грамотрицательных возбудителей НП представлена на рис. 1. Данные по резистентности *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* и *A. baumannii* представлены на рис. 2–4.

Как следует из представленных данных (см. рис. 2), штаммы синегнойной палочки были высоко резистентны к большинству антибиотиков, кроме полимиксина В. Однако, данный антибио-

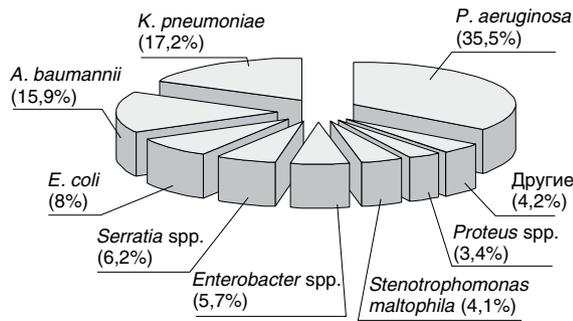


Рис. 1. Структура грамотрицательных возбудителей НП (n=1555).

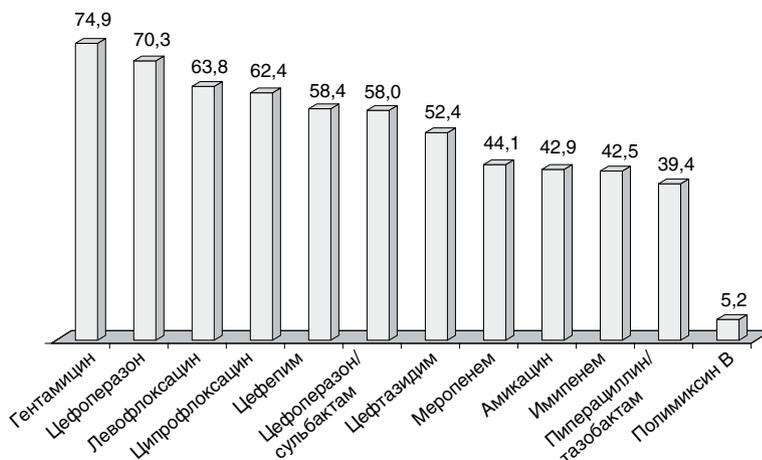


Рис. 2. Резистентность к антибиотикам (%) нозокоммиальных штаммов *P. aeruginosa* (n=549)

тик не доступен в России для системного использования.

Благоприятным является тот факт, что нозокомиальные штаммы клебсиелл (как и все *Enterobacteriaceae*) и ацинетобактеров сохраняют высокую чувствительность к карбапенемам (количество нечувствительных штаммов <3,5%). В отношении *A.baumannii* высокую активность *in vitro* проявляет цефоперазон/сульбактам.

Продуцентами БЛРС среди энтеробактерий являлись 56,7% штаммов (372/656). Среди *K. pneumoniae* БЛРС продуцировали 83,9% штаммов (225/268), среди *E. coli* – 55,6% (69/124) штаммов.

Учитывая структуру грамотрицательных возбудителей НП в России и чувствительность их к антибиотикам при тяжелых инфекциях, для стартовой терапии рекомендуется использовать карбапенемы. Дополнительными факторами, обуславливающими возможность применения карбапенемов для лечения НП, являются их фармакокинетические

и некоторые фармакодинамические особенности. Так, меропенем создает высокие концентрации, превышающего МПК₉₀ в отношении большинства респираторных патогенов, в легких, бронхиальном секрете, ткани плевры [65], а также в тканях легкого при пневмонии [66]. Необходимо отметить, что, в отличие от других бета-лактамов, меропенем обладает постантибиотическим эффектом в отношении грамотрицательных возбудителей (в частности энтеробактерий и *P. aeruginosa*) [67–70]. В исследовании на здоровых добровольцах было показано, что использование меропенема в дозе 2 г каждые 8 часов позволяло достигать оптимальных фармакодинамических параметров: время, в течение которого концентрация антибиотика превышала МПК₉₀ в отношении возбудителей (4 мкг/мл), составляло 55% интервала дозирования. При использовании стандартной дозы 1 г каждые 8 часов этот показатель составлял 45% [71].

Результаты клинических исследований карбапенемов

Поскольку с точки зрения структуры антибиотикорезистентности возбудителей НП в России наиболее активной *in vitro* группой препаратов являются карбапенемы, наибольший практический интерес представляют результаты клинических исследований именно этой группы препаратов.

Эффективность использования карбапенемов при терапии НП была подтверждена в многочисленных клинических исследованиях. Важно отметить, что все приведенные исследования проводились с использованием оригинальных препаратов.

Так, была показана эквивалентная эффективность меропенема в суточной дозе 3 г и имипенема/циластина в суточной дозе 3 г у пациентов с тяжелыми нозокомиальными инфекциями [72–74]. У пациентов с НП клиническая эффективность при использовании меропенема достигала 75–91%, микробиологическая эффективность – 48–76%. Высокие уровни клинической и микробиологической эффективности наблюдали в открытых несравнительных исследованиях применения меропенема у пациентов с НП, включая пациентов с ВАП. В ходе проспективного открытого несравнительного исследования эффективность монотерапии меропенемом была изучена у 25 пациентов с НП. По окончании терапии выздоровление или улучшение отмечали у 19 (76%) пациентов [75]. В многоцентровом проспективном открытом нерандомизированном исследовании

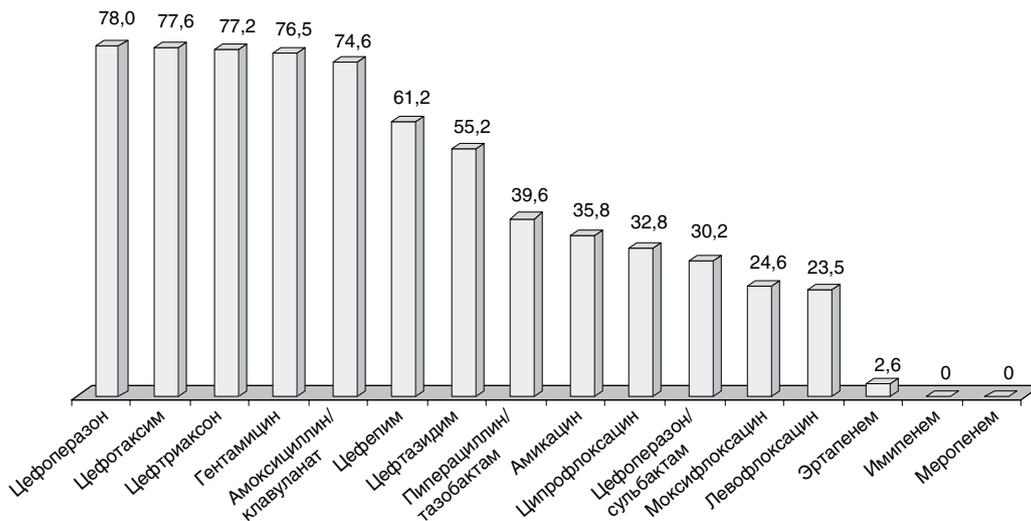


Рис. 3. Резистентность к антибиотикам (в %) нозокомиальных штаммов *K. pneumoniae* (n=268)

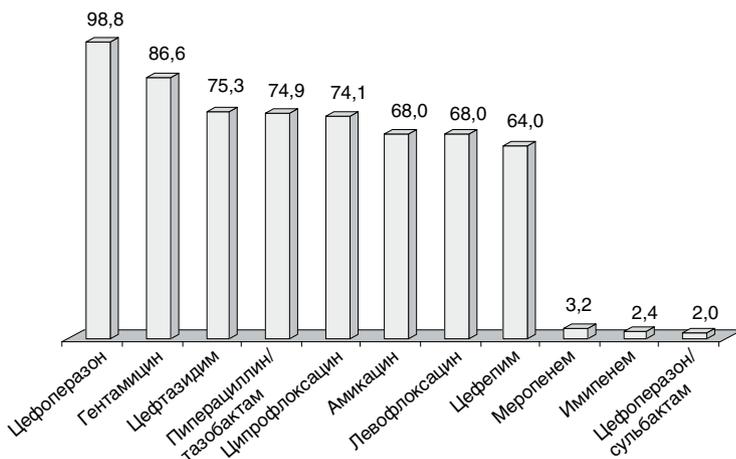


Рис. 4. Резистентность к антибиотикам (в %) нозокомиальных штаммов *A. baumannii* (n=247)

довании в 28 центрах США клиническая эффективность меропенема у пациентов с НП составила 74% (на визите последующего наблюдения – 64%), у пациентов с ВАП – 68% (на визите последующего наблюдения – 63%). Бактериологическая эффективность варьировала в зависимости от вида возбудителя от 65 до 100% [76].

В ходе многоцентрового открытого рандомизированного исследования в параллельных группах, проведенного в Бельгии, сравнивалась эффективность эмпирической терапии меропенемом (3 г в сутки) и имипенемом/циластатином (3 г в сутки) тяжелых инфекций у пациентов в ОРИТ. При инфекциях НДП клиническая эффективность меропенема достигала 68,3%, имипенема – 68,6% [77].

В настоящее время большое внимание уделяется возможности введения меропенема в виде постоянной инфузии. В группе пациентов с ВАП, получавших меропенем в виде постоянной инфузии (1 г в течение 360 мин 4 раза в сутки), наблюдались более высокие показатели клинической эффективности по сравнению с группой, получавшей антибиотик в интермиттирующем режиме – 1 г в течение 30 мин каждые 6 ч (90,47% vs 59,57% соответственно, $p < 0,001$) [78].

Заключение

Таким образом, НП является одной из существенных проблем современной медицины. Она обуславливает длительную госпитализацию и высокую летальность. Подходы к диагностике НП остаются неоднозначными. В российских стационарах диагностика осложняется ограниченной возможностью получения адекватных образцов для микробиологического исследования и недостаточной оснащенностью бактериологических лабораторий. Стартовая терапия НП должна начинаться своевременно. Выбор антибиотиков для эмпирической терапии должен основываться на эпидемиологических данных о структуре и антибиотикорезистентности возбудителей в конкретном отделении. При отсутствии таких данных необходимо использовать антибиотики, обладающие максимальной активностью в отношении возбудителей НП – карбапенемы, а при высокой вероятности MRSA – линезолид или ванкомицин.

Литература

- Kollef M.H. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32:1396-405.
- Richards M.J., Edwards J.R., Culver D.H., Gaynes R.P. Nosocomial infections in medical intensive care units in the United States. National Nosocomial Infections Surveillance System. *Crit Care Med* 1999; 27:887-92.
- Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies: a consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1711-25.
- Rello J., Ollendorf D.A., Oster G., et al. Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *Chest* 2002; 122:2115-21.
- National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992-April 2000, issued June 2000. *Am J Infect Control* 2000; 28:429-48.
- Heyland D.K., Cook D.J., Griffith L., Keenan S.P., Brun-Buisson C. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1249-56.
- Warren D.K., Shukla S.J., Olsen M.A., et al. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. *Crit Care Med* 2003; 31:1312-7.
- Shorr A.F., Susla G.M., Kollef M.H. Linezolid for treatment of ventilator-associated pneumonia: a cost-effective alternative to vancomycin. *Crit Care Med* 2004; 32:137-43.
- Hospital-acquired Pneumonia Guideline Committee of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388-416.
- Rello J., Rue M., Jubert P., et al. Survival in patients with nosocomial pneumonia: impact of the severity of illness and the etiologic agent. *Crit Care Med* 1997; 25:1862-7.
- Hanes S.D., Demirkan K., Tolley E., et al. Risk factors for late-onset nosocomial pneumonia caused by *Stenotrophomonas maltophilia* in critically ill trauma patients. *Clin Infect Dis* 2002; 35:228-35.
- Rello J., Sole-Violan J., Sa-Borges M., et al. Pneumonia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with glycopeptides. *Crit Care Med* 2005; 33:1983-7.
- Chastre J., Fagon J.Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:867-903.
- Lynch J.P. Hospital-acquired pneumonia: risk factors, microbiology, and treatment. *Chest* 2001; 119 (2 Suppl): 373S-384S.
- Combes A., Figliolini C., Trouillet J.L., et al. Incidence and outcome of polymicrobial ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 121:1618-23.
- Ibrahim E.H., Ward S., Sherman G., Kollef M.H. A comparative analysis of patients with early-onset vs late-onset nosocomial pneumonia in the ICU setting. *Chest* 2000; 117:1434-42.
- Flanders S.A., Collard H.R., Saint S. Nosocomial pneumonia: state of the science. *Am J Infect Control* 2006; 34:84-93.
- Dore P., Robert R., Grollier G., et al. Incidence of anaerobes in ventilator-associated pneumonia with use of a protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1292-8.
- Marik P.E., Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: a prospective study. *Chest* 1999; 115:178-83.
- Morehead R.S., Pinto S.J. Ventilator-associated pneumonia. *Arch Intern Med* 2000; 160:1926-36.
- Fagon J.Y., Chastre J., Domart Y., et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:877-84.
- Torres A., Aznar R., Gatell J.M., et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:523-8.
- Rello J., Sa-Borges M., Correa H., Leal S.R., Baraibar J. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160:608-13.
- Страчунский Л.С., Решедько Г.К., Рябкова Е.Л. и др. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2002; 4: 379-90.
- Reshedko G., Sukhorukova M., Ivanchik N., et al. Antimicrobial resistance of nosocomial gram-negative bacteria in Russian Intensive Care Units (ICUs). Proceedings of the 47th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2007, abst. 1539.
- Kollef M.H., Kollef K.E. Antibiotic utilization and outcomes for patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia and negative quantitative BAL culture results. *Chest* 2005; 128:2706-13.
- Luna C.M., Videla A., Mattera J., et al. Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia. *Chest* 1999; 116:1075-84.
- Muscudere J., Dodek P., Keenan S., Fowler R., Cook D., Heyland D.; for the VAP Guidelines Committee and the Canadian Critical Care Trials Group. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Diagnosis and treatment. *J Crit Care* 2008; 23:138-47.
- 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.

30. Clec'h C., Timsit J.F., De Lasseuse A., et al. Efficacy of adequate early antibiotic therapy in ventilator-associated pneumonia: influence of disease severity. *Intensive Care Med* 2004; 30:1327-33.
31. Iregui M., Ward S., Sherman G., Fraser V.J., Kollef M.H. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002; 122:262-8.
32. Dupont H., Mentec H., Sollet J.P., Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2001; 27:355-62.
33. Alvarez-Lerma F., ICU-acquired Pneumonia Study Group. Modification of empiric antibiotic treatment in patients with pneumonia acquired in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1996; 22:387-94.
34. 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.
35. Celis R., Torres A., Gatell J.M., Almela M., Rodriguez-Roisin R., Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988; 93:318-24.
36. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике. Пособие для врачей. Москва, 2005. 54 с.
37. Pea F., Viale P., Furlanut M. Antimicrobial therapy in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44:1009-34.
38. Pinder M., Bellomo R., Lipman J. Pharmacological principles of antibiotic prescription in the critically ill. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30:134-44.
39. Park D. Antimicrobial treatment of ventilator-associated pneumonia. *Resp Care* 2005; 507:932-52.
40. Craig W.A. Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antibacterial dosing of mice and men. *Clin Infect Dis* 1998; 26:1-10.
41. Bernabeu-Wittel M., Pichardo C., Garc a-Curiel A., et al. Pharmacokinetic/pharmacodynamic assessment of the *in vivo* efficacy of imipenem alone or in combination with amikacin for the treatment of experimental multiresistant *Acinetobacter baumannii* pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11:319-25.
42. Siempos I.I., Vardakas K.Z., Manta K.G., Falagas M.E. Carbapenems for the treatment of immunocompetent adult patients with nosocomial pneumonia. *Eur Respir J* 2007; 29:548-60.
43. Alvarez-Lerma F., Santos F.M., De Castro J., et al. Efficacy of meropenem as monotherapy in the treatment of ventilator-associated pneumonia. *J Chemother* 2001; 13:70-81.
44. Sieger B., Berman S.J., Geckler R.W., Farkas S.A. Empiric treatment of hospital-acquired lower respiratory tract infections with meropenem or ceftazidime with tobramycin: a randomized study. Meropenem Lower Respiratory Infection Group. *Crit Care Med* 1997; 25:1663-70.
45. Aarts M.A., Hancock J.N., Heyland D., McLeod R.S., Marshall J.C. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 2008; 36:108-17.
46. Heyland D.K., Dodek P., Muscedere J., Day A., Cook D.; for the Canadian Critical Care Trials Group. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2007 Dec 12.
47. Rello J., Vidaur L., Sandiumenge A., et al. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2004; 32:2183-90.
48. Ibrahim E.H., Ward S., Sherman G., Schaiff R., Fraser V.J., Kollef M.H. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2001; 29:1109-15.
49. Kollef M.H., Niederman M.S., Leeper K.V., et al. Escalation/de-escalation of initial empiric ventilator-associated pneumonia therapy: interim results from the Assessment of Local Antimicrobial Resistance Measures study. *Chest* 2004; 126:718S.
50. Yan X.X., Zhang L.J., Cai Z.G., et al. A study of the effectiveness and cost of de-escalation therapy for severe lower airway infection in a respiratory intensive care unit. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2007; 30:325-9.
51. Singh N., Rogers P., Atwood C.W., Wagener M.M., Yu V.L. Short-course empiric antibiotic therapy for patients with pulmonary infiltrates in the intensive care unit. A proposed solution for indiscriminate antibiotic prescription. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162 (2 Pt 1):505-11.
52. Chastre J., Wolff M., Fagon J.Y., et al. Comparison of 8 versus 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2588-98.
53. Micek S.T., Ward S., Fraser V.J., Kollef M.H. A randomized controlled trial of an antibiotic discontinuation policy for clinically suspected ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2004; 125:1791-9.
54. Dennesen P.J., Van Der Ven A.J, Kessels A.G., et al. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-pneumonia. *Am J Respir Cri. Care Med* 2001; 163:1371-5.
55. Hedrick T.L., McElearney S.T., Smith R.L., Evans H.L., Pruett T.L., Sawyer R.G. Duration of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia caused by non-fermentative gram-negative bacilli. *Surg Infect* 2007; 8:589-97.
56. Ioannidou E., Siempos I.I., Falagas M.E. Administration of antimicrobials via the respiratory tract for the treatment of patients with nosocomial pneumonia: a meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2007; 60:1216-26.
57. Koulenti D., Rello J. Hospital-acquired pneumonia in the 21st century: a review of existing treatment options and their impact on patient care. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7:1555-69.
58. Garnacho J., Sole-Violan J., Sa-Borges M., Diaz E., Rello J. Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: a matched cohort study. *Crit Care Med* 2003; 31:2478-82.

59. Falagas M., Kopterides P., Siempos I. Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infection among critically ill patients. *Clin Infect Dis*. 2006;43:389.
60. Albrecht M., Griffith M., Murray C., et al. Impact of *Acinetobacter* infection on the mortality of burn patients. *J Am Coll Surg* 2006; 203:546–50.
61. Sunenshine R., Wright M., Maragakis L. Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis* 2007; 13:97–103.
62. Garnacho-Montero J., Ortiz-Leyba C., Fernández-Hinojosa E., et al. *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive Care Med*. 2005 May;31(5):649-55.
63. Suwangpool P., Leelasupasri S., Chuchottaworn C. Treatment of nosocomial pneumonia with cefoperazone/sulbactam. *J Infect Dis Antimicrob Agents* 1999; 16: 65-8.
64. Paterson D.L., Ko W.C., Von Gottberg A., et al. Antibiotic therapy for *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: implications of production of extended-spectrum β -lactamases. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 31-7.
65. Byl B., Jacobs F., Roucloux I., de Franquen P., Cappello M., Thys J.P. Penetration of meropenem in lung, bronchial mucosa, and pleural tissues. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43:681-2.
66. Tomaselli F., Maier A., Matzi V., Smolle-Jüttner F.M., Dittrich P. Penetration of meropenem into pneumonic human lung tissue as measured by *in vivo* microdialysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 48:2228-32.
67. Odenholt-Tornqvist I. Studies on the postantibiotic effect and the postantibiotic sub-MIC effect of meropenem. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31:881-92.
68. Hanberger H., Svensson E., Nilsson L.E., Nilsson M. Control-related effective regrowth time and post-antibiotic effect of meropenem on gram-negative bacteria studied by bioluminescence and viable counts. *J Antimicrob Chemother* 1995; 35:585-92.
69. Hanberger H., Svensson E., Nilsson L.E., Nilsson M. Pharmacodynamic effects of meropenem on gram-negative bacteria. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14:383-90.
70. Hikida M., Yamazaki Y., Yoshida M., Kawashima K., Nishiki K., Mitsuhashi S. Postantibiotic effect of carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antibiot* 1995; 48:891-2.
71. Conte J.E., Golden J.A., Kelley M.G., Zurlinden E. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of meropenem. *Int J Antimicrob Agents* 2005; 26:449-56.
72. Colardyn F., Faulkner K.L. Intravenous meropenem versus imipenem/cilastatin in the treatment of serious bacterial infections in hospitalized patients. *J Antimicrob Chemother* 1996; 38:523-37.
73. Garau J., Blanquer J., Cobo L., et al. Prospective, randomized, multicentre study of meropenem versus imipenem/cilastatin as empiric monotherapy in severe nosocomial infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16:789-96.
74. Hartenauer U., Kljucar S., Bender H.-J., Weilemann S., Nusser H., Bodmann K.F. Meropenam versus imipenem/cilastatin for the treatment of serious bacterial infectious in ICU. *Antiinfective Drugs Chemotherapy* 1997; 15:65-70.
75. Santos S.S., Machado F.R., Kiffer C.R., Barone A.A. Treatment of nosocomial pneumonia: an experience with meropenem. *Braz J Infect Dis* 2001; 5:124-9.
76. Berman S.J., Fogarty C.M., Fabian T., et al. Meropenem monotherapy for the treatment of hospital-acquired pneumonia: results of a multicenter trial. *J Chemother* 2004; 16:362–71.
77. Verwaest C., Belgian Multicenter Study Group. Meropenem versus imipenem/cilastatin as empirical monotherapy for serious bacterial infections in the intensive care unit. *Clin Microbiol Infect* 2000; 6:294-302.
78. Lorente L., Lorenzo L., Martin M.M., Jimenez A., Mora M.L. Meropenem by continuous versus intermittent infusion in ventilator-associated pneumonia due to gram-negative bacilli. *Ann Pharmacother* 2006; 40:219-23.