

НОЗОКОМИАЛЬНАЯ ПНЕВМОНИЯ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ

Ж.В. Антонович

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра кардиологии и внутренних болезней, Минск, Беларусь
E-mail: zhantonovich@mail.ru

УДК 616.24-002-07-08

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония; нозокомиальная пневмония, связанная с проведением ИВЛ; диагностика; лечение; эмпирическая антибиотикотерапия; рекомендации.

для цитирования. Ж.В. Антонович. Нозокомиальная пневмония: современные подходы к диагностике и лечению. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2019, Т. 3, № 2, С. 626–635.

Нозокомиальная пневмония (НП) является второй по частоте внутрибольничной инфекцией и основной причиной смерти от внутрибольничных инфекций у критически больных пациентов. Большинство случаев НП вызывается аэробными грамотрицательными бактериями (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp.) и грамположительными кокками (*S. aureus*). С практической точки зрения для назначения адекватной стартовой антибактериальной терапии (АБТ) целесообразна стратификация пациентов в зависимости от сроков развития НП и наличия факторов риска (ФР) полирезистентных возбудите-

лей (ПРВ). ПРВ чаще выделяются у пациентов с тяжёлыми хроническими заболеваниями и ФР развития НП. Для диагностики НП и определения ее тяжести используют диагностические критерии и клиническую шкалу оценки инфекции легких (Clinical Pulmonary Infection Score – CPIS). Исход лечения пациента с НП зависит от уровня знаний врача и максимально быстрого назначения адекватной стартовой эмпирической АБТ, представленной в современных рекомендациях, с учетом локальных данных о преобладающих в отделении возбудителях и их резистентности.

NOSOCOMIAL PNEUMONIA: MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT

Zh.V. Antanovich

Belarusian State Medical University, Department of Cardiology and Internal Diseases, Minsk, Belarus

Key words: nosocomial pneumonia, ventilator-associated pneumonia, diagnosis, treatment, empiric antibiotic therapy, guidelines.

FOR REFERENCES. Zh.V. Antanovich. Nosocomial pneumonia: modern approaches to diagnosis and treatment. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2019, vol. 3, no. 2, pp. 626–635.

Nosocomial pneumonia (NP) is the second most common nosocomial infection and the main cause of death from nosocomial infections in critically ill patients. Most cases of NP are caused by aerobic gram-negative bacteria (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp.) and gram-positive cocci (*S. aureus*). From a practical point of view, in order to prescribe adequate initial antibacterial therapy (ABT) it is advisable to stratify patients depending on timing of the NP development and presence of risk factors

(RF) for multidrug-resistant (MDR) pathogens. MDR pathogens are more often excreted in patients with severe chronic diseases and RF for the development of NP. Diagnostic criteria and Clinical Pulmonary Infection Score (CPIS) are used to diagnose NP and determine its severity. The outcome of treatment of patient with NP depends on the doctor's level of knowledge and the most rapid administration of an adequate initial empiric ABT, presented in guidelines, taking into account local data on pathogens prevailing in the department and their resistance.

Введение

Несмотря на успехи в понимании причин возникновения и способов профилактики, нозокомиальная пневмония (НП) и вентилятор-ассоциированная пневмония (ВАП) продолжают оставаться частыми осложнениями стационарного лечения. НП явля-

ется второй по частоте внутрибольничной инфекцией и основной причиной смерти от внутрибольничных инфекций у критически больных пациентов [1, 2]. На 1000 госпитализаций приходится от 5 до 20 случаев НП с самыми высокими показателями у пациентов с ослабленным иммунитетом, пожилых и пациентов хирургических отделений [1, 2].

НП развивается у 0,5–1,7% госпитализированных больных [3, 4, 5, 6]. В отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на долю НП приходится 25% всех инфекционных осложнений [7]. Более половины антимикробных препаратов, назначаемых в ОРИТ, расходуется на лечение НП [7]. Риск смерти при НП выше, чем при других нозокомиальных инфекциях [4]. Летальность от всех причин, связанная с ВАП, колеблется от 20% до 50%, а атрибутивная летальность составляет 13% [8]. Даже при НП, которая обычно считается менее тяжелой, чем ВАП, серьезные осложнения возникают примерно у 50% пациентов и включают дыхательную недостаточность, плевральный выпот, эмпиему плевры, септический шок и почечную недостаточность [9]. Частота осложнений наиболее высока среди пациентов, у которых НП развивается в ОРИТ, где уровень смертности от НП приближается к таковому у пациентов с ВАП [9, 10]. К факторам риска (ФР) развития НП у кардиологических пациентов относятся пожилой возраст, угнетение сознания (сопор, кома), состояние после сердечно-легочной реанимации, постельный режим, зондовое питание, аспирация, выраженный болевой синдром, искусственная вентиляция легких (ИВЛ) более 48 ч, длительное применение инвазивных методов мониторинга и лечения [3, 11]. Тяжелая кардиологическая патология и частые госпитализации приводят к инфицированию пациентов внутрибольничными инфекциями с множественной устойчивостью к антибиотикам (АБ), что повышает риск летального исхода при развитии НП [3, 11].

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации [12].

Согласно современной классификации выделяют следующие виды пневмоний [11]:

1. внебольничная;
2. внутрибольничная (нозокомиальная);
3. аспирационная;
4. развивающаяся на фоне иммунодефицитов (первичных, вторичных).

Нозокомиальная (госпитальная, внутрибольничная) пневмония – пневмония, развивающаяся через 48 ч и более после госпитализации в стационар [11].

Нозокомиальная пневмония, связанная с проведением ИВЛ (НПИВЛ), или вентилятор-ассоциированная – это пневмония, развивающаяся не ранее чем через 48 ч от момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации [11].

Классификация НП

Согласно Российским национальным рекомендациям 2016 г. выделяются [11]:

1. ранняя НП (развивается в течение первых 4-х суток от момента госпитализации; вызывается возбудителями, чувствительными к традиционным АБ; имеет более благоприятный прогноз);

2. поздняя НП (развивается через 5 и более суток от момента госпитализации; характерны высокий риск инфицирования полирезистентными возбудителями (ПРВ) и менее благоприятный прогноз).

С практической точки зрения для назначения адекватной стартовой антибактериальной терапии (АБТ) более целесообразна стратификация пациентов в зависимости от наличия ФР выделения возбудителей НП с множественной устойчивостью к АБ, то есть ПРВ, в связи с чем выделяют [2, 3; 11, 13, 14]:

1. НП у лиц без факторов риска ПРВ;
2. НП у лиц с наличием факторов риска ПРВ.

ФР выделения ПРВ при НП [11]:

- 1) терапия АБ в предшествующие 90 дней;
- 2) развитие пневмонии через 5 суток или более от момента госпитализации;
- 3) высокая распространенность ПРВ в конкретных отделениях стационаров;
- 4) госпитализация в течение двух и более дней в предшествующие 90 дней;
- 5) пребывание в домах длительного сидения;
- 6) хронический диализ в течение предшествующих 30 дней;
- 7) наличие члена семьи с заболеванием, вызванным ПРВ.

ФР развития НП представлены в таблице 1.

Выделение ПРВ и неадекватная стартовая АБТ относятся к **независимым ФР неблагоприятного исхода НП** [11].

Таблица 1.
Факторы риска развития нозокомиальной пневмонии [11]

Примечание:
ПОН – полиорганная недостаточность, ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ИВЛ – искусственная вентиляция легких.

Группа факторов риска	Факторы риска
I. Связанные с основным заболеванием и преморбидным фоном	а) Немодифицируемые – угнетение сознания (сопор-кома), ПОН, состояние после сердечно-легочной реанимации, ОРДС, ХОБЛ, пониженное питание, пожилой возраст, мужской пол, иммуносупрессия различного генеза, алкоголизм и наркомания; б) модифицируемые – постельный режим, зондовое питание, дисфагия, аспирация, выраженный болевой синдром.
II. Связанные с инвазивным характером лечебного процесса	Эндотрахеальная (назотрахеальная) интубация и трахеостомия, ИВЛ более 48 ч, санация трахеобронхиального дерева, необходимость хирургического вмешательства и инвазивного мониторинга, длительное применение инвазивных методов мониторинга и лечения.
III. Связанные с недостатками организации лечебного процесса	Перегруженность отделений, нехватка персонала и площадей, дефицит расходного материала, наличие «живых резервуаров» инфекции, отсутствие специальной подготовки персонала, несоблюдение правил профилактики и отсутствие системы мониторинга госпитальных инфекций с анализом резистентности штаммов к антибиотикам, дезинфектантам.

Этиология НП

Согласно современным представлениям, НП вызывается различными возбудителями и имеет полимикробную этиологию [2, 11, 13, 14]. В большинстве случаев возбудителями НП являются аэробные грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* spp.) и грамположительные кокки (*Staphylococcus aureus*, включая метициллинорезистентные (MRSA)) [2, 11, 13, 14]. Реже НП вызывают другие энтеробактерии (*Enterobacter* spp., *Proteus* spp., *Serratia marcescens*), *Streptococcus pneumoniae* (ранняя НП), *Haemophilus influenzae* (ранняя НП), *Legionella pneumophila* (поздняя НП), *Stenotrophomonas maltophilia* (поздняя НП), *Burkholderia cepacia* (поздняя НП). Анаэробы, вирусы и грибы относятся к редким возбудителям НП [2, 11, 13, 14].

Чрезвычайно важным представляется проведение локального эпидемиологического мониторинга в отделениях стационара, поскольку распространённость ПРВ отличается в зависимости от популяции пациентов, стационара и типа ОРИТ [11]. ПРВ чаще выделяются у пациентов с тяжёлыми хрониче-

скими заболеваниями, ФР развития пневмонии и поздней НП [11].

ФР некоторых возбудителей НП в зависимости от клинической ситуации отражены в таблице 2.

Патогенетические механизмы НП [11]

1. Аспирация секрета ротоглотки и/или содержимого пищевода / желудка, колонизированных вследствие инвазивных манипуляций, хирургических вмешательств, контаминации медицинского оборудования при наличии ФР пациента и применении АБ и других лекарственных средств.

2. Транслокация условно-патогенных бактерий из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (ретроградное заселение кишечной флоры верхних отделов ЖКТ и/или транслокация бактерий и токсинов в порталный и системный кровотоки вследствие нарушения барьерной функции энтероцитов).

3. Гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции при генерализованном процессе (редкий механизм НП).

Инфицирование нижних дыхательных путей может быть эндогенным (возбудители представляют микрофлору пациента) или экзогенным, ассоциированным с возбудителями, колонизирующими окружающую среду и/или других пациентов, происходящем контактным путем при лечебно-диагностических манипуляциях и осуществлении ухода [11]. К развитию НП приводят транслокация бактерий, развитие бактериемии, преодоление защитных механизмов бронхолегочной системы [11].

В настоящее время общеприняты **диагностические критерии НП**, впервые опубликованные в 2008 г. Centers for Disease Control and Prevention (таблица 3) [15].

Диагностические критерии НП, связанной с проведением ИВЛ, представлены в таблице 4.

Для диагностики пневмонии и определения ее тяжести целесообразно использовать клиническую шкалу оценки инфекции легких (Clinical Pulmonary Infection Score – CPIS, или шкала Pugin) (таблица 5) [11, 17].

В комплекс **диагностических мероприятий** при НП входят общие анализы крови и мочи, биохимический анализ крови (не дает специфической информации, но может указывать на поражение органов и систем, что влияет на прогноз и выбор АБ и/или режимов его применения), исследование С-реактивного белка (СРБ) и прокальцитонина в динамике (играют ограниченную роль в диагностике НП, так как могут повышаться при травме, включая операционную, инсульт, раке легкого, инфекциях другой локализации), определение газов артериальной крови (гипоксемия с $pO_2 < 60$ мм рт. ст. – прогностически неблагоприятный признак),

Таблица 2.

Факторы риска некоторых возбудителей нозокомиальной пневмонии [3, 11]

Клиническая ситуация	Микроорганизмы
Интубация	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Acinetobacter</i> spp.
Предшествующая антибактериальная терапия	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MRSA (метициллинорезистентный <i>S. aureus</i>) <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> <i>Acinetobacter</i> spp.
Аспирация	Анаэробы

Таблица 3. Диагностические критерии нозокомиальной пневмонии [15]

Критерии	Признаки
I. Рентгенологические критерии	Любой из признаков на двух рентгенограммах грудной клетки: 1. Новые или прогрессирующие и стойкие инфильтраты. 2. Консолидация. 3. Кавитация.
II. Системные критерии (1 из следующих)	1. Лихорадка более 38 °С. 2. Лейкопения менее 4×10^9 /л или лейкоцитоз более 12×10^9 /л. 3. Для взрослых старше 70 лет измененное психическое состояние, не объяснимое другой причиной.
III. Легочные критерии (2 из следующих)	1. Появление гнойной мокроты, или изменение характера мокроты, или увеличение количества секрета трахеобронхиального дерева, или увеличение потребности в аспирационной санации. 2. Появление или усугубление кашля, диспноэ или тахипноэ. 3. Хрипы или бронхиальное дыхание. 4. Ухудшение газообмена (дыхательный коэффициент ≤ 240 , увеличение потребности в кислороде, увеличение зависимости от респиратора).

пульсоксиметрия, микроскопия окрашенного по Граму мазка мокроты (вносит вклад в выбор эмпирической АБТ и повышает диагностическую ценность шкалы CPIS; при выявлении в мокроте Грам «+» кокков в схему лечения следует добавить АБ, активный в отношении MRSA), бактериологическое исследование мокроты, культуральное исследование крови, рентгенография легких, компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковая диагностика поражений легких и плевры, исследование плевральной жидкости (при наличии плеврального выпота), фибробронхоскопия с браш-биопсией, исследованием на микобактерии туберкулеза, атипичные клетки, посевом бронхоальвеолярного лаважа (по показаниям) и др. [2, 11, 18].

Дифференциальная диагностика НП проводится с тромбоэмболией легочной артерии и инфарктом легкого, острым респираторным дистресс-синдромом, отеком легких, ателектазами, а у иммунокомпрометированных пациентов также с микозами легких, пневмоцистной пневмонией, вирусными пневмониями, туберкулезом легких, легионеллезной пневмонией [11].

Лечение НП

АБТ при НП включает эмпирическую и целенаправленную (этиотропную) терапию. Начинают с эмпирической терапии, а после идентификации возбудителя лечение корректируют с учетом чувствительности возбудителя к АБ [2, 3, 11, 13, 14].

Лечение НП базируется на соблюдении двух важнейших правил:

1. обеспечение адекватной АБТ (своевременное выявление пациентов с НП и незамедлительное назначение им эмпирической АБТ с учетом клинической ситуации, длительности госпитализации, наличия ФР ПРВ и локальных данных об уровне антибиотикорезистентности возбудителей);

2. сокращение нерационального (в том числе избыточного) применения АБ (улучшение диагностики НП, отказ от АБТ при сомнительном диагнозе НП, отказ от необоснованной антибиотикопрофилактики НП у пациентов на ИВЛ; административные ограничения назначения АБ; тактика деэскалации (смена АБ широкого спектра на более узкий по результатам бактериологического исследования – уровень рекомендаций В); сокращение длительности АБТ на основании мониторинга состояния пациента, уровня СРБ, прокальцитонина и результатов микробиологического исследования [2, 3, 11, 13, 14].

В многочисленных клинических исследованиях доказано, что максимально быстрое назначение адекватной стартовой эмпирической АБТ определяет исход лечения

Таблица 4.

Диагностические критерии нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением искусственной вентиляции легких [16]

Критерии	Показатели
Клинико-лабораторные	Температура выше 38 °С Лейкоцитоз больше $12 \times 10^9/\text{л}$ или лейкопения ниже $4 \times 10^9/\text{л}$ плюс Изменение характера мокроты на гнойный, увеличение ее количества Влажные хрипы Крепитация Ухудшение показателей оксигенации ($\uparrow \text{FiO}_2$ или $\downarrow \text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)
Радиологические (рентгенография или компьютерная томография)	Появление новых инфильтратов в легких, их консолидация или кавитация
Микробиологические (количественные критерии оценки этиологической значимости выделенных возбудителей КОЕ/мл)	Эндотрахеальная аспирация $\geq 1 \times 10^5$ Бронхоальвеолярный лаваж $\geq 1 \times 10^4$ Защищенная браш-биопсия $\geq 1 \times 10^3$ Наличие полиморфноядерных лейкоцитов в пробах резко повышает их диагностическую значимость

Таблица 5.

Клиническая шкала оценки инфекции легких (CPIS, или шкала Pugin) [17]

Показатель	Число баллов
Температура тела	
> 36,5 °С или < 38,4 °С	0
$\geq 38,5$ °С или < 38,9 °С	1
$\geq 39,0$ °С или < 36,0 °С	2
Число лейкоцитов крови (в мм^3)	
> 4000 или < 11 000	0
< 4000 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 ОРДС (диагноз ОРДС ставится при соотношении $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ или при давлении заклинивания в легочной артерии < 18 мм рт. ст. и наличии острых двусторонних очагов инфильтрации)	0
≤ 240 и отсутствие ОРДС	2
Рентгенография органов грудной клетки	
Отсутствие инфильтратов	0
Диффузный инфильтрат	1
Ограниченный инфильтрат	2
Прогрессирование инфильтратов в легких	
Отсутствие рентгенографического прогрессирования	0
Рентгенографическое прогрессирование (после исключения ОРДС 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	

П р и м е ч а н и я:

1. ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; НП – нозокомиальная пневмония.

2. Общая сумма 6-7 баллов соответствует умеренной тяжести НП; 8-9 – тяжелой НП; 10 и более – крайне тяжелой НП [3].

пациента с НП (уровень рекомендаций А), а неадекватный выбор стартового режима АБТ существенно ухудшает прогноз НП даже в тех случаях, когда осуществляется коррекция АБТ в процессе лечения [2, 3, 11, 13, 14].

Критически важным является применение АБ в адекватных дозах (уровень рекомендаций А) [2, 3, 11, 13, 14].

Начинают лечение НП с внутривенного введения АБ, в дальнейшем переходят на пероральную терапию при стабильном состоянии пациента и нормальной функции ЖКТ

(ступенчатая терапия) (уровень рекомендаций В) [11].

Согласно Российским национальным рекомендациям 2016 г. эмпирическая АБТ НП любой степени тяжести с учетом сроков ее развития и наличия ФР инфицирования ПРВ представлена в таблице 6.

Эмпирическая АБТ НП отражена в приказе Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 29.12.2015 №1301 «О мерах по снижению антибактериальной резистентности микроорганизмов» (таблица 7) [13].

Таблица 6.
Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии любой степени тяжести с учетом сроков ее развития и наличия факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями [11]

Нозокомиальная пневмония	Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
Ранняя (≤ 4 дней) НП у пациентов без факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями	Streptococcus pneumoniae Staphylococcus aureus Haemophilus influenzae Энтеробактерии: – Escherichia coli – Klebsiella pneumoniae – Enterobacter spp. – Proteus spp. – Serratia marcescens	Ингибиторозащищенные аминопенициллины (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам) или карбапенем без антисинегнойной активности (эртапенем) или цефалоспорины III поколения без антисинегнойной активности (цефтриаксон, цефотаксим) или респираторный фторхинолон (левофлоксацин, моксифлоксацин) ± При риске MRSA в отделении – рассмотреть вопрос о дополнительном назначении линезолида или ванкомицина или телаванцина
Поздняя (≥ 5 дней) НП или НП у пациентов с факторами риска инфицирования полирезистентными возбудителями	Enterobacteriaceae (БЛРС) ² Acinetobacter spp. ³ Pseudomonas aeruginosa MRSA ⁴	Карбапенем с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем) или ингибиторозащищенный бета-лактам с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперацillin/тазобактам) плюс (при наличии факторов риска MRSA ⁵) линезолид или ванкомицин или телаванцин ± При необходимости к любому из режимов терапии может быть присоединен амикацин с учетом локальных данных чувствительности возбудителей.

Примечания:

1. НП – нозокомиальная пневмония, MRSA – methicillin resistant Staphylococcus aureus, БЛРС – бета-лактамазы расширенного спектра.
2. При выделении БЛРС-продуцирующих энтеробактерий препаратами выбора являются карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем, эртапенем).
3. Препаратами выбора при выделении Acinetobacter spp. являются антисинегнойные карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем) или цефоперазон/сульбактам.
4. Препаратом выбора при MRSA-НП является линезолид, имеющий более высокую клиническую эффективность. Риск неуспеха при терапии ванкомицином возрастает в случае выделения MRSA со значениями МПК > 1 мкг/мл. Телаванцин эффективен в отношении MRSA с МПК ванкомицина ≥ 1 мкг/мл; препарат противопоказан при острой почечной недостаточности (клиренс креатинина < 50 мл/мин).
5. Факторы риска MRSA: предшествующая (в течение 3 месяцев) госпитализация; прием антибиотиков широкого спектра (фторхинолоны, цефалоспорины III–IV поколения); наличие внутрисосудистого катетера; назальное носительство MRSA; в/в наркоманы; наличие трофических язв или пролежней; высокий уровень MRSA в отделении.

Таблица 7.
Эмпирическая антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии [13]

Локализация и особенности инфекции	Основные возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Ранняя нозокомиальная пневмония (≤ 4 дней пребывания в стационаре), у пациентов без факторов риска резистентных возбудителей	S. pneumonia, H. influenza, S. aureus, Enterobacteriaceae	Эртапенем амоксициллин/ клавуланат цефтриаксон или цефотаксим или цефепим	левофлоксацин моксифлоксацин
Поздняя нозокомиальная пневмония (≥ 5 дней пребывания в стационаре), у пациентов с факторами риска резистентных возбудителей	P. aeruginosa, Enterobacteriaceae, S. aureus (чаще MRSA), A. baumannii, S. maltophilia	Имипенем или меропенем или дорипенем или цефоперазон/сульбактам или пиперацillin/тазобактам ±линезолид или ванкомицин ±амикацин ±при подозрении на L. pneumophila –левофлоксацин При выделении S. maltophilia – ко-тримоксазол	

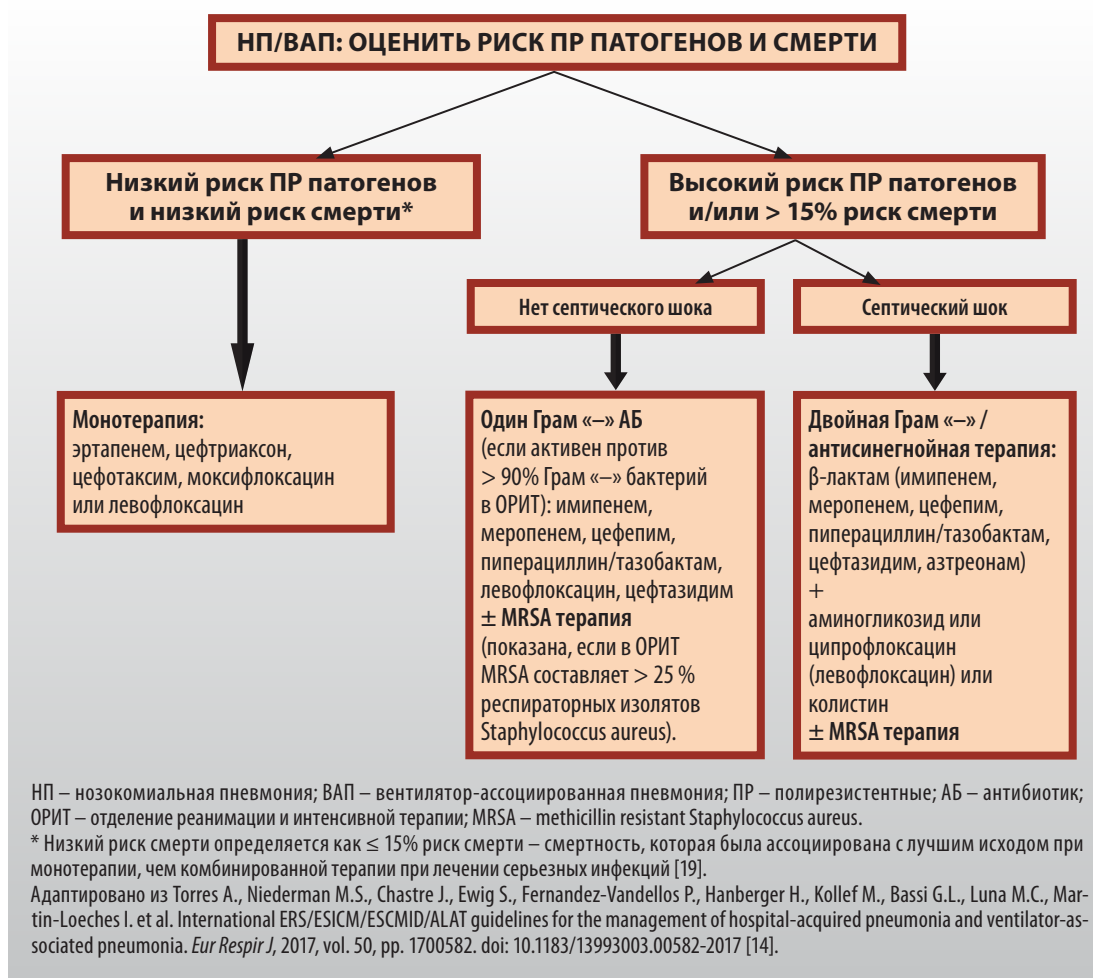


Рисунок.
Алгоритм эмпирической
антибиотикотерапии
нозокомиальной
пневмонии / вентилятор-
ассоциированной
пневмонии

В Международных рекомендациях Европейского респираторного общества, Европейского общества интенсивной медицинской помощи, Европейского общества клинической микробиологии и инфекционных болезней и Латиноамериканской торакальной ассоциации (2017 г.) представлен алгоритм эмпирической АБТ НП/ВАП (рисунок) [14].

Рекомендованная стартовая эмпирическая АБТ НП и ВАП также нашла свое отражение в вышедших в 2016 г. Клинических практических рекомендациях Американского общества инфекционных болезней и Американского торакального общества по ведению взрослых пациентов с НП и ВАП (таблицы 8, 9) [2].

Тревожной тенденцией последних лет является повсеместный рост устойчивости к карбапенемам, связанной с продукцией различных карбапенемаз. К ФР выделения карбапенемазопродуцирующих бактерий относят предшествующее применение карбапенемов и высокую распространенность продуцентов карбапенемаз в отделении [11, 23, 24, 25, 26]. Исследования, проведенные в США и Европе, показали, что частое назначение имипенема было связано с развитием

устойчивости, как к другим карбапенемам, так и к бета-лактамам [23, 24, 25, 26]. Злоупотребление карбапенемами приводит к лекарственной устойчивости возбудителей, а режимы терапии инфекций, вызванных карбапенемазопродуцирующими энтеробактериями и ацинетобактерами, до настоящего времени не отработаны [11, 27, 28]. Возможно использование различных комбинаций трех или четырех АБ: карбапенем в максимальных суточных дозах; тигециклин; полимиксины; цефоперазон/сульбактам или ампициллин/сульбактам; фосфомицин; аминогликозид [11].

Диапазон имеющихся в настоящее время АБ ограничен, а разработка новых АБ затруднительна. Необходимо использовать существующие АБ правильно, согласно современным рекомендациям, во избежание развития резистентности микроорганизмов, поскольку неадекватная стартовая АБТ нозокомиальных инфекций связана не только с увеличением заболеваемости и смертности пациентов, но и с развитием антибиотикорезистентности.

Выбор эмпирической АБТ при НП должен основываться в первую очередь на ло-

Таблица 8.
Рекомендованная
стартовая эмпириче-
ская антибактериальная
терапия нозокомиальной
пневмонии
(не вентилятор-
ассоциированной
пневмонии) [2].

Нет высокого риска смерти ² и нет ФР MRSA ^{3,4}	Нет высокого риска смерти, но есть ФР MRSA ^{3,4}	Высокий риск смерти или прием АБ в/в в предшествующие 90 дней ^{2,4}
Один из следующих	Один из следующих	Два из следующих (но не два β-лактама)
Piperacillin-tazobactam ⁵ 4,5 г в/в через 6 ч	Piperacillin-tazobactam ⁵ 4,5 г в/в через 6 ч	Piperacillin-tazobactam ⁵ 4,5 г в/в через 6 ч
или Cefepime ⁵ 2 г в/в через 8 ч	или Cefepime ⁵ или Ceftazidime ⁵ 2 г в/в через 8 ч	или Cefepime ⁵ или Ceftazidime ⁵ 2 г в/в через 8 ч
или Levofloxacin 750 мг в/в через 24 ч	или Levofloxacin 750 мг в/в ч-з 24ч Ciprofloxacin 400 мг в/в ч-з 8 ч	или Levofloxacin 750 мг в/в ч-з 24ч Ciprofloxacin 400 мг в/в ч-з 8 ч
или Imipenem ⁵ 500 мг в/в ч-з 6 ч Meropenem ⁵ 1 г в/в ч-з 8 ч	или Imipenem ⁵ 500 мг в/в через 6 ч Meropenem ⁵ 1 г в/в через 8 ч	или Imipenem ⁵ 500 мг в/в ч-з 6 ч Meropenem ⁵ 1 г в/в через 8 ч
	или Aztreonam 2 г в/в через 8 ч	или Amikacin 15–20 мг/кг в/в ч-з 24ч Gentamicin 5–7 мг/кг в/в ч-з 24 ч Tobramycin 5–7 мг/кг в/в ч-з 24 ч
	или Aztreonam ⁶ 2 г в/в через 8 ч	или Aztreonam ⁶ 2 г в/в через 8 ч
	Плюс: Vancomycin 15 мг/кг в/в через 8–12 ч с целью достижения минималь- ного уровня 15–20 мг/мл (рассмотрите нагрузочную дозу 25–30 мг/кг в/в × 1 при тяжелом течении) или Linezolid 600 мг в/в ч-з 12 ч	Плюс: Vancomycin 15 мг/кг в/в через 8–12 ч с целью достижения минимального уровня 15–20 мг/мл (рассмотрите нагрузочную дозу 25–30 мг/кг в/в × 1 при тяжелом течении) или Linezolid 600 мг в/в ч-з 12 ч
		Если не планируется перекрыть MRSA, перекройте MSSA: Piperacillin/tazobactam, cefepime, levofloxacin, imipenem, meropenem.
Если у пациента тяжелая аллергия на пенициллин и вместо любого АБ на основе β-лактама планируется использовать азтреонам, включите АБ, действующий на MSSA.		

Примечания:

1. ФР — факторы риска; MRSA — methicillin-резистентный *Staphylococcus aureus*; MSSA — methicillin-чувствительный *Staphylococcus aureus*; АБ — антибиотик; в/в — внутривенно; ИВЛ — искусственная вентиляция легких.
2. ФР смерти включают потребность в ИВЛ из-за пневмонии и септический шок.
3. Показания для перекрытия MRSA: в/в лечение АБ в предшествующие 90 дней; лечение в отделении, где распространенность MRSA среди изолятов *S. aureus* не известна или > 20%. Предварительное обнаружение MRSA культуральным или внекультуральным скринингом также может повысить риск MRSA. Порог 20% был выбран, чтобы сбалансировать потребность в эффективной начальной антибиотикотерапии с риском чрезмерного использования антибиотиков; следовательно, отделения могут выбрать порог в соответствие с местными значениями и предпочтениями. Если не планируется перекрыть MRSA, режим антибиотикотерапии должен включать покрытие MSSA.
4. Если у пациента есть ФР, повышающие вероятность Грам «—» инфекции, рекомендуется 2 антисегнейных препарата. Если у пациента имеется структурное заболевание легких, повышающее риск Грам «—» инфекции (например, бронхоэктазы или муковисцидоз), рекомендуется 2 антисегнейных препарата. Высококачественное окрашивание по Граму респираторного образца с многочисленными и преобладающими Грам «—» бактериями дополнительно поддерживает диагноз Грам «—» пневмонии, вызванной ферментирующими или не ферментирующими глюкозу микроорганизмами.
5. Продленная инфузия может быть уместна.
6. При отсутствии других вариантов приемлемо использовать азтреонам как дополнительный агент с другим β-лактамом, так как он имеет различные мишени в клеточной стенке бактерий [20].

Адаптировано из Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D.A., Palmer L.B., Napolitano L.M., O'Grady N.P., Bartlett J.G., Carratalà J., El Solh A.A., Ewig S., Fey P.D., File T.M.Jr., Restrepo M.J., Roberts J.A., Waterer G.W., Cruse P., Knight S.L., Brozek J.L. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis, 2016, vol. 63, no. 5, pp. e61-111 [2].

кальных данных о преобладающих возбудителях и их резистентности в тех отделениях стационара, где находятся пациенты. Эти данные следует регулярно обновлять, так как резистентность к АБ может изменяться со временем в зависимости от структуры и частоты их использования [2, 11, 14].

Небулайзерная терапия ингаляционными формами АБ (колистиметат натрия, тобрамицин) может применяться в качестве

дополнения к системной АБТ у пациентов с НП и ВАП, вызванными полирезистентными грамотрицательными возбудителями (уровень рекомендаций В) [2, 11, 29]. Данные, позволяющие рекомендовать для ингаляций внутривенные формы, с позиций эффективности и безопасности отсутствуют [11].

На сегодняшний день не получено доказательных данных о преимуществе комбинированной АБТ по сравнению с моноте-

Таблица 9.
Предлагаемые варианты эмпирической терапии вентилятор-ассоциированной пневмонии [2].

А. Грам «+» антибиотики с MRSA активностью	В. Грам «-» антибиотики с антисинегнойной активностью: В-лактамы	С. Грам «-» антибиотики с антисинегнойной активностью: не В-лактамы
Гликопептиды ² Vancomycin 15 мг/кг в/в через 8–12 ч (рассмотрите нагрузочную дозу 25–30 мг/кг в/в × 1 при тяжелом течении)	Антисинегнойные пенициллины ³ Piperacillin-tazobactam ³ 4,5 г в/в через 6 ч	Фторхинолоны Ciprofloxacin 400 мг в/в через 8 ч Levofloxacin 750 мг в/в через 24 ч
или Оксазолидиноны Linezolid 600 мг в/в через 12 ч	или Цефалоспорины ³ Cefepime или Ceftazidime 2 г в/в через 8 ч	или Аминогликозиды ^{2,4} Amikacin 15–20 мг/кг в/в через 24 ч Gentamicin 5–7 мг/кг в/в через 24 ч Tobramycin 5–7 мг/кг в/в через 24 ч
	или Карбапенемы ³ Imipenem 500 мг в/в через 6ч ⁵ Meropenem 1 г в/в через 8 ч	или Полимиксины ^{2,6} Colistin 5 мг/кг в/в × 1 (нагрузочная доза), затем 2,5 мг × (1,5 × клиренс креатинина + 30) в/в через 12 ч (поддерживающая доза) [22] Polymyxin B 2,5–3,0 мг/кг/сутки, разделенный на 2 в/в дозы
	или Монобактамы ⁷ Aztreonam 2 г в/в через 8 ч	
Выбери один Грам «+» антибиотик из столбца А, один Грам «-» антибиотик из столбца В и один Грам «-» антибиотик из столбца С		
Представленные дозы корректируются у пациентов с нарушением функции печени или почек.		

Примечания:

1. MRSA – methicillin-резистентный *Staphylococcus aureus*; в/в – внутривенно.
2. Уровни лекарств и корректировка доз и/или необходимых интервалов.
3. Продленная инфузия может быть уместна.
4. При метаанализе схемы аминогликозидов были ассоциированы с более низкой частотой клинических ответов без различий в смертности.
5. Может потребоваться снижение дозы у пациентов с весом <70 кг для предотвращения судорог.
6. Полимиксины должны быть зарезервированы для отделений с высокой распространенностью множественной лекарственной устойчивости и местным опытом их использования [22].
7. При отсутствии других вариантов приемлемо использовать азтреонам как дополнительный агент с другим β-лактамом, так как он имеет различные мишени в клеточной стенке бактерий [20].

Адаптировано из Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D.A., Palmer L.B., Napolitano L.M., O'Grady N.P., Bartlett J.G., Carratalà J., El Solh A.A., Ewig S., Fey P.D., File T.M.Jr., Restrepo M.J., Roberts J.A., Waterer G.W., Cruse P., Knight S.L., Brozek J.L. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin Infect Dis, 2016, vol. 63, no. 5, pp. e61-111 [2].

рапией, как в частоте достижения клинического эффекта, так и в летальности при НП и бактериемии [30, 31, 32]. Для лечения НП при возможности следует применять монотерапию (уровень рекомендаций А) [11, 30, 31, 32]. Однако, в экспериментальных исследованиях показано снижение риска развития резистентности у штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. при проведении комбинированной АБТ, также известен синергизм между некоторыми АБ, например, β-лактамами и аминогликозидами, что указывает на потенциальные преимущества использования комбинаций [11].

В настоящее время комбинированная АБТ при НП рекомендована в следующих ситуациях:

- 1) один из вероятных возбудителей определенно не чувствителен к рекомендованному режиму терапии, например, MRSA к цефалоспорином, карбапенемам или фторхинолонам (уровень рекомендаций В);
- 2) выделены полирезистентные штаммы грамотрицательных бактерий;

3) НП, вызвана продуцентами карбапенемаз (уровень рекомендаций В) [11, 30, 31, 32].

Комплексное лечение НП включает инфузионную дезинтоксикационную терапию, назначение муколитиков, бронхолитиков (по показаниям), профилактику тромбоза глубоких вен и стрессовых повреждений желудка, внутривенное введение иммуноглобулина (у пациентов с НП, тяжелым сепсисом и септическим шоком), введение глюкокортикостероидов (у пациентов с тяжелым септическим шоком, не отвечающих на инфузионную терапию и терапию вазопрессорами), кислородотерапию, легочную реабилитацию и, в ряде случаев, респираторную поддержку [3, 11].

Оценку эффективности проводимой терапии и коррекцию эмпирической АБТ следует проводить через 48–72 ч от начала лечения. Коррекция АБТ проводится при отсутствии клинического улучшения и/или положительной динамики лабораторных показателей, а также при выделении резис-

тентного к проводимой терапии возбудителя (при отсутствии клинического улучшения) [11].

Ранее длительность терапии НП составляла 14–21 день [11]. На современном этапе при эффективной АБТ возможно сокращение сроков лечения НП до 7–8 суток, за исключением НП, вызванной *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.; *S. aureus* с бактериемией (уровень рекомендаций А), а также НП, осложненной эмпиемой плевры и абсцедированием [11, 33, 34]. Показана возможность сокращения длительности АБТ с помощью мониторингирования уровня прокальцитонина (его нормализация или снижение на 90% и более от исходного уровня позволяет рассмотреть прекращение АБТ) [34].

Профилактика НП основана на понимании ФР и включает комплекс мероприятий организационного, технического и медицинского характера, усиливающих противоинфекционную защиту самого пациента, а также снижающих вероятность контаминации и инфицирования (контроль за внутрибольничными инфекциями; антисептическая гигиена рук медперсонала и использование перчаток; применение одноразового расходного материала; обработка ротовой полости пациента антисептиками; ранняя мобилизация пациента; стимуляция откашливания; изоляция пациентов, инфицированных ПРВ; тщательный уход за дыхательной аппаратурой; использование современных систем ИВЛ и др.) [3, 11, 35].

Заключение

НП является второй по частоте внутрибольничной инфекцией и основной причиной смерти от внутрибольничных инфекций у критически больных пациентов. Большинство случаев НП вызывается аэробными грамотрицательными бактериями (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp.) и грамположительными кокками (*S. aureus*). С практической точки зрения для назначения адекватной стартовой АБТ целесообразна стратификация пациентов в зависимости от сроков развития НП и наличия ФР полирезистентных возбудителей. ПРВ чаще выделяются у пациентов с тяжёлыми хроническими заболеваниями и ФР развития НП. Для диагностики НП и определения ее тяжести используют диагностические критерии и клиническую шкалу оценки инфекции легких (Clinical Pulmonary Infection Score – CPIS). Исход лечения пациента с НП зависит от уровня знаний врача и максимально быстрого назначения адекватной стартовой эмпирической АБТ, представленной в современных рекомендациях, с учетом локальных данных о преобладающих возбудителях и их резистентности.

Источник финансирования: нет.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

REFERENCES

- American Thoracic Society (ATS) and Infectious Diseases Society of America (IDSA). Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2005, vol. 171, no. 4, pp. 388–416.
- Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M., Muscedere J., Sweeney D.A., Palmer L.B., Napolitano L.M., O'Grady N.P., Bartlett J.G., Carratalà J., El Solh A.A., Ewig S., Fey P.D., File T.M., Restrepo M.I., Roberts J.A., Waterer G.W., Cruse P., Knight S.L., Brozek J.L. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*, 2016, vol. 63, no. 5, pp. e61–111.
- Nazokomial'naya pnevmoniya u vzroslykh*: Rossiyskie natsional'nye rekomendatsii [Adult Nosocomial Pneumonia: Russian National Recommendations]. M.: Borges, 2009, 90 s. (in Russian).
- Kollef M., Hamilton C.W., Ernst F.R. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in large matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2012, vol. 33, no. 3, pp. 250–256.
- Pneumonia in adults: diagnosis and management. NICE guidelines [CG191]* [electronic resource]. Published date: December 2014. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg191>.
- Torres A., Ferrer M., Badia J. Treatment Guidelines and outcomes of hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Clin Infect Diseases*, 2010, vol. 51, suppl. 1, pp. 48–53. doi: 10.1086/653049.
- Cilloniz C. et al. Hospital-acquired pneumonia in ICU. *Int J Intensive Care*, 2013, vol. 20, no. 1, pp. 18–23.
- Melsen W.G., Rovers M.M., Groenwold R.H., Bergmans D.C., Camus C., Bauer T.T., Hanisch E.W., Klarin B., Koeman M., Krueger W.A. et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*, 2013, vol. 13, no. 8, pp. 665–671.
- Sopena N., Sabria M., Neunos Study Group. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non-ICU patients. *Chest*, 2005, vol. 127, no. 1, pp. 213–219.
- Esperatti M., Ferrer M., Giunta V., Ranzani O.T., Saucedo L.M., Li Bassi G., Blasi F., Rello J., Niederman M.S., Torres A. Validation of predictors of adverse outcomes in hospital-acquired pneumonia in the ICU. *Crit Care Med*, 2013, vol. 41, no. 9, pp. 2151–2161.
- Gel'fand B.R., Prozenko D.N., Belozerkovskiy B.Z. red. *Nazokomial'naya pnevmoniya u vzroslykh*: Rossiyskie natsional'nye rekomendatsii [Adult Nosocomial Pneumonia: Russian National Recommendations]. 2-e izd., pererab. i dop. M., 2016, 176 s. (in Russian).
- Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Kozlov R.S., Tyurin I.E., Rachina S.A. *Vnebol'nichnaya pnevmoniya u vzroslykh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniyu i profilaktike*: posobie dlya vrachev [Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention: a guide for doctors]. M., 2010, 106 s. (in Russian).
- O merach po snizheniyu antibakterial'noy rezistentnosti mikroorganizmov* [On measures to reduce the antibacterial resistance of microorganisms]: Prikaz Ministerstva zdoravoochraneniya Respubliki Belarus' № 1301 ot 29.12.2015. (in Russian).
- Torres A., Niederman M.S., Chastre J., Ewig S., Fernandez-Vandellos P., Hanberger H., Kollef M., Bassi G.L., Luna M.C., Martin-Loeches I. et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Eur Respir J*, 2017, vol. 50, pp. 1700582. doi: 10.1183/13993003.00582-2017.

15. Horan T.C., Andrus M., Dudeck M.A. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control*, 2008, vol. 36, no. 5, pp. 309–332.
16. Niederman M. Hospital-acquired pneumonia, health care-associated pneumonia, ventilator-associated pneumonia, and ventilator-associated tracheobronchitis: definitions and challenges in trial design. *Clin Infect Dis*, 2010, vol. 51, suppl 1, pp. 12–17.
17. Pugin J., Auckenthaler R., Mili N., Janssens J.P., Lew P.D., Suter P.M. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic blind broncho-alveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis*, 1991, vol. 143, no. 5(Pt1), pp. 1121–1129.
18. Kutz A., Briel M., Christ-Crain M., Stolz D., Bouadma L., Wolff M., Kristoffersen K.B., Wei L., Burkhardt O., Welte T. et al. Prognostic value of procalcitonin in respiratory tract infections across clinical settings. *Crit Care*, 2015, vol. 19, pp. 74.
19. Kumar A., Safdar N., Kethireddy S., Chateau D. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta-analytic/ meta-regression study. *Crit Care Med*, 2010, vol. 38, no. 8, pp. 1651–1664.
20. Sader H.S., Rhomberg P.R., Jones R.N. In vitro activity of beta-lactam antimicrobial agents in combination with aztreonam tested against metallo-beta-lactamase-producing *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *J Chemother*, 2005, vol. 17, no. 6, pp. 622–627.
21. Garonzik S.M., Li J., Thamlikitkul V., Paterson D.L., Shoham S., Jacob J., Silveira F.P., Forrest A., Nation R.L. Population pharmacokinetics of colistin methanesulfonate and formed colistin in critically ill patients from a multicenter study provide dosing suggestions for various categories of patients. *Antimicrob Agents Chemother*, 2011, vol. 55, no. 7, pp. 3284–3294.
22. Nation R.L., Li J., Cars O., Dudley M.N., Kaye K.S., Mouton J.W., Paterson D.L., Tam V.H., Theuretzbacher U., Tsuji B.T., Turnidge J.D. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *Lancet Infect Dis*, 2015, vol. 15, no. 2, pp. 225–234.
23. Rahal J.J., Urban C., Horn D., Freeman K., Segal-Maurer S., Maurer J., Mariano N., Marks S., Burns J.M., Dominick D., Lim M. Class restriction of cephalosporin use to control total cephalosporin resistance in nosocomial *Klebsiella*. *JAMA*, 1998, vol. 280, no. 4, pp. 1233–1237.
24. Go E.S., Urban C., Burns J., Kreiswirth B., Eisner W., Mariano N., Mosinka-Snipes K., Rahal J.J. Clinical and molecular epidemiology of acinetobacter infections sensitive only to polymyxin B and sulbactam. *Lancet*, 1994, vol. 344, no. 8933, pp. 1329–1332.
25. Troillet N., Samore M.H., Carmeli Y. Imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: risk factors and antibiotic susceptibility patterns. *Clin Infect Dis*, 1997, vol. 25, no. 5, pp. 1094–1098.
26. Carmeli Y., Troillet N., Eliopoulos G.M., Samore M.H. Emergence of antibiotic-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: comparison of risks associated with different antipseudomonal agents. *Antimicrob Agents Chemother*, 1999, vol. 43, no. 6, pp. 1379–1382.
27. Nhu N.T.K., Lan N.P.H., Campbell J.I., Parry C.M., Thompson C., Tuyen H.T., Hoang N.V.M., Tam P.T.T., Le V.M., Nga T.V.T. et al. The emergence of carbapenem resistant *Acinetobacter baumannii* as the major cause of ventilator associated pneumonia in intensive care patients at an infectious disease hospital in southern Vietnam. *J Med Microbiol*, 2014, vol. 63(Pt 10), pp. 1386–1394.
28. Lepper P.M., Grusa E., Reichl H., Högel J., Trautmann M. Consumption of imipenem correlates with beta-lactam resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2002, vol. 46, no. 9, pp. 2920–2925.
29. Luyt C.E., Clavel M., Guntupalli K., Johannigman J., Kennedy J.I., Wood C., Corkery K., Gribben D., Chastre J. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia. *Crit Care*, 2009, vol. 13, no. 6, R200. doi: 10.1186/cc8206.
30. Heyland D.K., Dodek P., Muscedere J., Day A., Cook D. Randomized trial of combination versus monotherapy for the empiric treatment of suspected ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*, 2008, vol. 36, no. 3, pp. 737–744.
31. Martinez J.A., Cobos-Trigueros N., Soriano A., Almela M., Ortega M., Marco F., Pitart C., Sterzik H., Lopez J., Mensa J. Influence of Empiric Therapy with a beta-Lactam Alone or Combined with an Aminoglycoside on Prognosis of Bacteremia Due to Gram-Negative Microorganisms. *Antimicrob Agents Chemother*, 2010, vol. 54, no. 9, pp. 3590–3596.
32. Paul M., Benuri-Silbiger I., Soares-Weiser K., Leibovici L. Beta-Lactam monotherapy versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ*, 2004, vol. 328, no. 7441, pp. 668–672.
33. Chastre J., Wolff M., Fagon J.Y., Chevret S., Thomas F., Wermert D., Clementi E., Gonzalez J., Jusserand D., Asfar P., Perrin D., Fieux F., Aulas S. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA*, 2003, vol. 290, no. 19, pp. 2588–2598.
34. Pugh R., Grant C., Cooke R.P., Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, issue 10, CD007577. doi: 10.1002/14651858.CD007577.
35. Koff M.D., Corwin H.L., Beach M.L., Surgenor S.D., Loftus R.W. Reduction in ventilator associated pneumonia in a mixed intensive care unit after initiation of a novel hand hygiene program. *J Crit Care*, 2011, vol. 26, no. 5, pp. 489–495.

Посмунна 11.08.2019