

### 1.3. Нозокомиальная пневмония

С.Н. Авдеев, С.А. Рачина

### 1.3. Nosocomial pneumonia

Sergey N. Avdeev, Svetlana A. Rachina

Нозокомиальная пневмония (НП), в т. ч. ИВЛ-ассоциированная (НП<sub>ИВЛ</sub>), является важной причиной заболеваемости и смертности в мире, несмотря на совершенствование профилактических стратегий и антибактериальной терапии (АБТ). НП занимает 1–2-е место в структуре инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи и относится к ведущим причинам смерти от нозокомиальных инфекций (НИ) у пациентов в критическом состоянии [1, 2].

Развитие данного осложнения ассоциируется с повышением летальности, более длительным пребыванием пациентов в стационаре, ростом применения антибиотиков (АБ) и затрат на лечение [3–6]. В исследованиях установлено, что присоединение НП приводит к увеличению продолжительности искусственной вентиляции легких (ИВЛ) на 7,6–11,5 дня и сроков пребывания в стационаре на 11,5–13,1 дня по сравнению с группой контроля. При этом дополнительные затраты на один эпизод НП<sub>ИВЛ</sub> оцениваются в 40 000 долл. США [5].

Одна из ключевых проблем лечения НП в Российской Федерации – повсеместное распространение экстремально резистентных бактериальных возбудителей в многопрофильных стационарах, что существенно ограничивает возможности для адекватной эмпирической АБТ и, таким образом, ухудшает прогноз [7, 8]. Одновременно с этим возрастает актуальность мер, направленных на профилактику данного осложнения как среди пациентов как отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), так и обычных отделений терапевтического, хирургического, неврологического профиля.

#### Определение и классификация

НП – это пневмония, которая развилась у пациента не ранее чем через 48 ч с момента госпитализации при условии исключения инфекций, которые на момент поступления в стационар находились в инкубационном периоде [9–11]. НП<sub>ИВЛ</sub> определяется как пневмония, возникшая в срок > 48 ч с момента интубации трахеи и начала проведения ИВЛ при отсутствии признаков инфекции легких на момент интубации [9–11].

По времени возникновения НП можно разделить на 2 группы:

- 1) ранняя НП возникает в течение 4 дней с момента госпитализации, вызывается возбудителями, чувствительными к традиционно используемым АБ, имеет более благоприятный прогноз;
- 2) поздняя развивается с 5-го дня госпитализации, характеризуется более высоким риском наличия возбудителей, резистентных к большинству доступных АБ, и менее благоприятным прогнозом. Дополнительно у пациентов с ранней НП российские эксперты предлагают учитывать наличие факторов риска инфицирования поли- и экстремально резистентными бактериальными возбудителями (ПРВ и ЭРВ), к которым относятся [9]:
  - системная АБТ ( $\geq 2$  суток) в предшествующие 90 дней;
  - высокий уровень антибиотикорезистентности (АБР) у основных возбудителей в конкретных отделениях стационара;
  - госпитализации в течение > 2 суток в предшествующие 90 дней;
  - пребывание в домах длительного ухода (постарелых, инвалидов и др.);
  - хронический диализ в предшествующие 30 дней;
  - наличие члена семьи с инфекцией, вызванной ПРВ и ЭРВ.

#### Эпидемиология

Показатели заболеваемости НП и НП<sub>ИВЛ</sub> существенно варьируются в разных странах, что связано с различиями в определении, диагностических критериях, доступности микробиологических исследований и, наконец, системах регистрации и учета НИ [12]. Заболеваемость НП колеблется в пределах 5–20 : 1 000 госпитализаций, при этом значительно чаще развивается у пациентов в ОРИТ и при проведении ИВЛ [13–15].

По данным *M.D. Zilberberg et al.*, среди всех зарегистрированных в стационарах случаев НП на долю НП<sub>ИВЛ</sub> приходилось 47,9%, в 26,5% выявлялась НП, не требовавшая ИВЛ, а у 25,6% больных развивалась НП, которая в дальнейшем прогрессировала до потребности в ИВЛ [16].

Частота НП<sub>ИВЛ</sub> варьируется от 2 до 18 эпизодов на 1 000 дней ИВЛ [17–19]. В одном из недавних проспективных многоцентровых исследований,

проводившихся в 9 странах Европы, за период пребывания в ОРИТ НП развивалась у 34% пациентов [19]. По оценочным данным, НП<sub>ИВЛ</sub> возникает у 9–27% вентилируемых больных [11]. При этом риск развития наиболее высок в первые 5 дней респираторной поддержки (3%); между интубацией трахеи и развитием пневмонии в среднем проходит ~ 3 дня [20]. Данный риск уменьшается на 2% в сутки между 5-м и 10-м днями вентилиации и затем на 1% в сутки. Наиболее высокая частота НП<sub>ИВЛ</sub> отмечается среди пациентов с травмами, в т. ч. черепно-мозговыми, что, по-видимому, обусловлено угнетением сознания и аспирацией при получении травмы [21].

Летальность при НП<sub>ИВЛ</sub> варьируется от 24 до 50%, существенно возрастая в случае инфицирования ПРВ и ЭРВ [22–24]. Атрибутивная летальность при НП<sub>ИВЛ</sub>, по данным метаанализа, составляет ~ 13% [25].

Как правило, НП характеризуется более благоприятным прогнозом по сравнению с НП<sub>ИВЛ</sub>, но также в ~ 50% случаев ассоциируется с такими осложнениями, как экссудативный плеврит, острая дыхательная недостаточность (ОДН), острое повреждение почек (ОПП), септический шок (СШ) и эмпиема плевры [10, 13, 22]. Однако в случае прогрессирования НП до интубации прогноз значительно ухудшается. Так, в одном из недавних многоцентровых исследований в США летальность у пациентов с НП без ИВЛ составила 12%, но возрастала до 29% при последующей интубации [16]. В исследовании *W. Ibn Saied et al.* среди пациентов ОРИТ как НП, так и НП<sub>ИВЛ</sub> ассоциировались со значимым повышением риска 30-дневной летальности (относительный риск (ОР) – 1,82; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 1,35–2,45 и ОР – 1,38; 95%-ный ДИ – 1,24–1,52 соответственно) [26].

### Этиология

НП может быть вызвана различными возбудителями, что определяется многими факторами, такими как сроки пребывания в лечебном учреждении, тип стационара, госпитализация в ОРИТ, предшествующая АБТ, политика применения АБ в стационаре и др. [12]. Этиология ранней НП без факторов риска инфицирования ПРВ и ЭРВ имеет некоторые сходства с ВП: среди возбудителей могут выявляться *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, метициллиночувствительный *Staphylococcus aureus* (MSSA), представители порядка *Enterobacterales* с близким к природному профилю чувствительности к АБ [9]. Однако доля таких пациентов среди всех случаев НП в многопрофильных стационарах России, по оценочным данным, не превышает 5%.

В целом в этиологии НП и НП<sub>ИВЛ</sub> наиболее значимыми являются грамотрицательные бактерии порядка *Enterobacterales* (*Klebsiella pneumoniae* и др.), *Acinetobacter baumannii* и *Pseudomonas aeruginosa*, на долю которых приходится > 2/3 всех случаев заболевания установленной этиологии (рис. 1.) [27].

Реже выявляются грамположительные кокки, преимущественно *S. aureus*.

Распространенность таких «проблемных» возбудителей, как *Stenotrophomonas maltophilia* и *Burkholderia cepacia*, природно устойчивых к многим классам АБ, варьируется в зависимости от стационара, типа отделения, популяции пациентов. *S. maltophilia* чаще выявляется у тяжелых больных, которым требуются длительное пребывание в ОРИТ и пролонгированная ИВЛ [28].

*L. pneumophila* может вызывать как спорадические случаи НП (чаще у лиц с иммуносупрессией), так и внутрибольничные вспышки при контаминации данным возбудителем системы водоснабжения и/или несоблюдении требований безопасности [29].

Частота НП и НП<sub>ИВЛ</sub>, ассоциированной с респираторными вирусами (вирусы гриппа, респираторно-синцитиальный вирус, коронавирусы и др.), отличается значительной вариабельностью в разных исследованиях (5–40%). Вирусы могут самостоятельно вызывать НП либо встречаться как копатогены при бактериальных инфекциях; чаще вирусные поражения легких выявляются у пациентов с иммуносупрессией и сопровождаются высокой летальностью [30].

В ряде случаев НП может также носить полимикробный характер. В исследовании *M. Ferrer et al.* среди НП в ОРИТ ≥ 2 возбудителей выявлялись у 16% пациентов, наиболее часто при этом обнаруживались MSSA, *H. influenzae* и энтеробактерии [31].

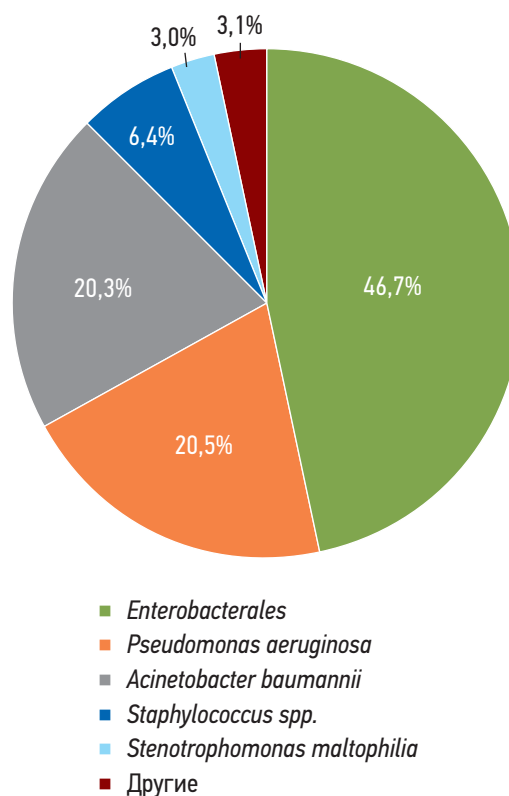


Рис. 1. Частота выделения различных возбудителей нозокомиальной пневмонии в многопрофильных стационарах РФ в 2019–2021 гг.; n = 3 970 (по базе данных AMRmap [27])

Следует отметить, что как в России, так и в других странах Европы в этиологии НП и НП<sub>ИВЛ</sub> отмечается отчетливая тенденция увеличения удельного веса грамотрицательных бактерий при сокращении доли *S. aureus*. Она ассоциируется с широким распространением в стационарах изолятов с множественной устойчивостью к АБ. В РФ получили глобальное распространение в последнее десятилетие устойчивые к карбапенемам представители порядка *Enterobacteriales*, экстремально- и панрезистентные *A. baumannii* и *P. aeruginosa*. Наиболее актуальным представителем энтеробактерий при НП в РФ является *Klebsiella pneumoniae*, с которой ассоциируется  $\frac{1}{3}$  всех эпизодов заболевания с установленной этиологией. *K. pneumoniae* ответственна как за спорадические случаи НП, так и за внутрибольничные вспышки. Основная опасность циркулирующих госпитальных изолятов заключается в наличии приобретенной устойчивости к большинству доступных на сегодняшний день АБ. Новая серьезная проблема – появление гипервирулентных полирезистентных изолятов *K. pneumoniae*; такие инфекции характеризуются быстро прогрессирующим течением и очень высокой летальностью [32, 33]. Наиболее высокую активность против *K. pneumoniae* в РФ сохраняют полимиксины и цефтазидим + авибактам (табл. 1).

*A. baumannii* занимает 2–3-е место в этиологической структуре НП и является одним из ведущих возбудителей НП<sub>ИВЛ</sub> в ОРИТ. *A. baumannii* относится к одним из наиболее «проблемных» микроорганизмов при терапии НП. Для *A. baumannii* в целом характерна природная резистентность ко многим классам АБ, а с 2010-х гг. отмечается быстрое и повсеместное распространение изолятов с приобретенной устойчивостью к карбапенемам [34]. Против *A. baumannii* из зарегистрированных в РФ препаратов предсказуемо высокую активность *in vitro* демонстрируют только полимиксины (табл. 2).

*P. aeruginosa* – не менее актуальный возбудитель НП, особенно часто встречающийся у больных, многократно или длительно получавших АБ и/или системные глюкокортикостероиды (ГКС) до развития текущего эпизода заболевания. Чувствительность нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa* к АБ, выделенных из респираторных образцов в РФ, представлена в табл. 3. Инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, представляют серьезную проблему для врача, так как этот возбудитель отличается большим разнообразием потенциальных механизмов резистентности ко всем доступным классам АБ [35].

Формирование устойчивости к карбапенемам у грамотрицательных бактерий может быть обусловлено рядом механизмов, но доминирующим является

**Таблица 1.** Чувствительность к антибиотикам нозокомиальных изолятов *Klebsiella pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ в 2019–2021 гг.;  $n = 3\ 061^*$  (по базе данных AMRmap [27])

| Антибиотик                | Изолятов по категориям, % |      |       | МПК <sub>50</sub> , мг/л | МПК <sub>90</sub> , мг/л |
|---------------------------|---------------------------|------|-------|--------------------------|--------------------------|
|                           | Ч                         | У    | Р     |                          |                          |
| Азтреонам                 | 15,98                     | 0,69 | 83,34 | –                        | 256                      |
| Амикацин                  | 57,11                     | 0,0  | 42,89 | 8,00                     | 512                      |
| Ампициллин                | 0,42                      | 0,13 | 99,58 | –                        | 256                      |
| Гентамицин                | 41,56                     | 0,0  | 58,44 | 32,00                    | 256                      |
| Имипенем                  | 51,16                     | 8,23 | 40,61 | 2                        | 32                       |
| Котримоксазол             | 21,72                     | 1,93 | 76,35 | –                        | 256                      |
| Колистин                  | 94,41                     | 0,13 | 5,59  | 0,25                     | 1                        |
| Меропенем                 | 44,56                     | 9,83 | 45,61 | 8                        | 32                       |
| Пиперациллин + тазобактам | 16,11                     | 0,0  | 83,89 | –                        | 256                      |
| Тобрамицин                | 15,83                     | 0,0  | 84,17 | 32,00                    | 256                      |
| Фосфомицин                | 40,12                     | 0,0  | 59,88 | 64,00                    | 512                      |
| Хлорамфеникол             | 31,13                     | 0,0  | 68,87 | –                        | 256                      |
| Цефепим                   | 12,02                     | 4,77 | 83,21 | 128                      | 256                      |
| Цефотаксим                | 10,03                     | 1,05 | 88,93 | –                        | 256                      |
| Цефтазидим                | 12,87                     | 1,57 | 85,56 | –                        | 256                      |
| Цефтазидим + авибактам    | 72,75                     | 0,0  | 27,25 | 1                        | 256                      |
| Ципрофлоксацин            | 11,17                     | 2,58 | 86,25 | –                        | 128                      |
| Эртапенем                 | 29,37                     | 0,0  | 70,63 | –                        | 32                       |

Примечание: \* – критерии EUCAST версии 11.0 (2021); Ч – чувствительные при стандартном режиме дозирования; У – чувствительные при увеличенной экспозиции; Р – резистентные; МПК<sub>50</sub> – минимальная подавляющая концентрация антибиотика, к которой чувствительны 50% штаммов исследуемых микроорганизмов; МПК<sub>90</sub> – 90 штаммов.

**Таблица 2.** Чувствительность к антибиотикам нозокомиальных изолятов *Acinetobacter baumannii* в различных регионах РФ в 2019–2021 гг.;  $n = 1\,404^*$  (по базе данных AMRmap [27])

| Антибиотики    | Изоляты по категориям, % |      |       | МПК <sub>50</sub> , мг/л | МПК <sub>90</sub> , мг/л |
|----------------|--------------------------|------|-------|--------------------------|--------------------------|
|                | Ч                        | У    | Р     |                          |                          |
| Колистин       | 99,59                    | 0,0  | 0,41  | 0,5                      | 1                        |
| Котримоксазол  | 28,23                    | 6,59 | 65,18 | 16                       | 256                      |
| Тобрамицин     | 32,42                    | 0,0  | 67,58 | –                        | 256                      |
| Гентамицин     | 18,89                    | 0,0  | 81,11 | –                        | 256                      |
| Меропенем      | 8,86                     | 6,32 | 84,82 | 64                       | 128                      |
| Имипенем       | 9,20                     | 2,68 | 88,12 | 32                       | 64                       |
| Амикацин       | 9,13                     | 0,0  | 90,87 | –                        | 512                      |
| Ципрофлоксацин | 0,0                      | 2,2  | 97,80 | –                        | 128                      |

Примечание: \* – критерии EUCAST версии 11.0 (2021); Ч – чувствительные при стандартном режиме дозирования; У – чувствительные при увеличенной экспозиции; Р – резистентные; МПК<sub>50</sub> – минимальная подавляющая концентрация антибиотика, к которой чувствительны 50% штаммов исследуемых микроорганизмов; МПК<sub>90</sub> – 90 штаммов.

**Таблица 3.** Чувствительность к антибиотикам нозокомиальных изолятов *Pseudomonas aeruginosa* в различных регионах РФ в 2019–2021 гг.;  $n = 1\,738^*$  (по базе данных AMRmap [27])

| Антибиотик                | Изоляты по категориям, % |       |       | МПК <sub>50</sub> , мг/л | МПК <sub>90</sub> , мг/л |
|---------------------------|--------------------------|-------|-------|--------------------------|--------------------------|
|                           | Ч                        | У     | Р     |                          |                          |
| Колистин                  | 99,48                    | 0,0   | 0,52  | –                        | 1                        |
| Цефтазидим + авибактам    | 66,69                    | 0,0   | 33,31 | 4                        | 64                       |
| Цефтолозан + тазобактам   | 64,44                    | 0,0   | 35,56 | 0,5                      | 256                      |
| Амикацин                  | 61,68                    | 0,0   | 38,32 | 4                        | 128                      |
| Азтреонам                 | 0,0                      | 58,57 | 41,43 | 16                       | 128                      |
| Тобрамицин                | 57,02                    | 0,0   | 42,98 | 1                        | 256                      |
| Меропенем                 | 44,99                    | 10,59 | 44,42 | 4                        | 64                       |
| Цефепим                   | 0,0                      | 55,12 | 44,88 | 8                        | 128                      |
| Цефтазидим                | 0,0                      | 52,3  | 47,70 | 8                        | 128                      |
| Ципрофлоксацин            | 0,0                      | 48,79 | 51,21 | 1                        | 64                       |
| Имипенем                  | 0,0                      | 47,35 | 52,65 | 8                        | 128                      |
| Пиперациллин + тазобактам | 0,0                      | 46,09 | 53,91 | 32                       | 256                      |

Примечание: \* – критерии EUCAST версии 11.0 (2021); Ч – чувствительные при стандартном режиме дозирования; У – чувствительные при увеличенной экспозиции; Р – резистентные; МПК<sub>50</sub> – минимальная подавляющая концентрация антибиотика, к которой чувствительны 50% штаммов исследуемых микроорганизмов; МПК<sub>90</sub> – 90 штаммов.

продукция карбапенемаз. Эта группа ферментов, инактивирующих β-лактамы АБ, включает сериновые протеазы (например, сериновые карбапенемазы (КРС) и оксациллиназа (ОХА)-подобные ферменты), а также металло-β-лактамазы (МБЛ), такие как IMP, NDM и VIM. Гены карбапенемаз локализованы на различных подвижных элементах, что определяет их способность к быстрому внутри- и межвидовому распространению [36].

Еще одной актуальной проблемой является рост устойчивости энтеробактерий к полимиксинам (полимиксин В, колистин) – одной из возможных опций терапии инфекций, вызванных карбапенеморезистентными *Enterobacterales* [37]. Около 8% изолятов *K. pneumoniae*, выделенных в РФ за 2011–2021 гг., резистентны к полимиксинам [27]. Главная

детерминанта устойчивости к полимиксину В – это переносимый плазмидами ген *MCR-1*, кодирующий фермент фосфатидилэтаноламинотрансферазу, которая нарушает нормальный синтез липополисахарида клеточной стенки бактерии [38]. Устойчивость к колистину среди *A. baumannii* и *P. aeruginosa* в РФ остается невысокой, но требует тщательного мониторинга ввиду существенного роста частоты назначения данного класса АБ при НИ. Важно отметить, что 1/2 карбапенем- и полимиксин-резистентных штаммов характеризуются панрезистентностью. Это негативно влияет на выживаемость пациентов с тяжелыми инфекциями. Так, по данным исследования *G. Patel et al.*, летальность у пациентов, инфицированных карбапенеморезистентными *K. pneumoniae*, возросла в 2 раза по сравнению



с теми, у кого были выявлены чувствительные изоляты [39].

Наиболее значимой проблемой при лечении НИ, вызванных *S. aureus*, является резистентность к метициллину, обуславливающая также устойчивость почти ко всем  $\beta$ -лактамам АБ. Среди нозокомиальных изолятов *S. aureus*, выделенных в различных регионах РФ в 2019–2021 гг., метициллинорезистентными (MRSA) являлись 29% [27]. Все или практически все штаммы *S. aureus* сохраняли чувствительность к гликопептидам (ванкомицину и телаванцину), оксазалидинонам (линезолид, тедизолид), тигециклину и котримоксозолу. Доля изолятов с МПК ванкомицина > 1 мг/л составила 2% [27].

### Патогенез

Противоинфекционную защиту нижних отделов дыхательных путей осуществляют механические факторы (аэродинамическая фильтрация, разветвление бронхов, надгортанник, кашель и чихание, колебательные движения ресничек мерцательного эпителия), а также механизмы неспецифического и специфического иммунитета. Причинами развития воспалительной реакции могут быть как снижение эффективности защитных механизмов макроорганизма, так и массивность дозы микроорганизмов и/или их высокая вирулентность [12, 41, 42].

Известны 4 патогенетических механизма, которые могут обуславливать развитие пневмонии:

- аспирация секрета ротоглотки и реже содержимого желудка;
- вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы;
- гематогенное распространение микроорганизмов из внелегочного очага инфекции;
- непосредственное распространение инфекции из соседних пораженных органов или в результате инфицирования при проникающих ранениях грудной клетки.

Аспирация секрета ротоглотки – главный путь инфицирования респираторных отделов легких и основной патогенетический механизм развития НП. Особенностью пациентов с НП является значительное увеличение частоты колонизации ротоглотки и нижних дыхательных путей типичными нозокомиальными патогенами – *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, которая растет пропорционально длительности госпитализации и пребывания в ОРИТ [43, 44]. Ингаляция микробного аэрозоля встречается реже, данный механизм играет основную роль при инфицировании нижних отделов дыхательных путей облигатными патогенами, например *Legionella spp.* [42]. При наличии других очагов инфекции и бактериемии (инфекционный эндокардит, катетер-ассоциированные инфекции кровотока) возможно гематогенное распространение микроорганизмов с поражением легочной паренхимы.

Инфицирование при НП может происходить эндогенным и экзогенным путем [9]. В последнем

случае источниками выступают окружающая среда или другие пациенты, а факторами передачи – руки медицинских работников, изделия медицинского назначения и контаминированное оборудование. Важная роль при эндогенном инфицировании отводится транслокации условно-патогенных бактерий из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Вследствие ишемии кишечной стенки и нарушения полноценной функциональной активности кишечника происходит ретроградное заселение кишечной микрофлорой верхних отделов ЖКТ, а также нарушение барьерной функции энтероцитов, что приводит к проникновению бактерий и токсинов в портальный и системный кровоток.

У пациентов, находящихся на ИВЛ, в силу наличия эндотрахеальной интубационной трубки (ЭИТ), препятствующей эффективной экспекторации мокроты и акту глотания, существенно возрастает опасность аспирации содержимого ротовой полости [45, 46]. Наличие ЭИТ служит также дополнительным фактором, повреждающим локальные механизмы антимикробной защиты. Это усиливает адгезию бактерий к эпителию и, в свою очередь, вероятность колонизации нижних дыхательных путей потенциально патогенными микроорганизмами.

Поддержанию колонизации трахеобронхиального дерева патогенной микрофлорой способствует образование биопленок на слизистых дыхательных путей и поверхности инородных тел [47].

В дополнение к этому, необходимо отметить, что у пациентов, находящихся в критическом состоянии (что обычно бывает в ОРИТ), достаточно часто развивается дисфункция иммунной системы еще до возникновения НП [48–50]. Данный эффект может быть связан с ингибирующим действием анафилатоксина C5a на фагоцитарную активность нейтрофилов [49]. *A. C. Morris et al.* показали, что сочетание дисфункции Т-лимфоцитов, моноцитов и нейтрофилов может быть хорошим предиктором развития НИ [49]. Повышение числа регуляторных Т-клеток (Tregs), деактивация моноцитов (оцениваемая по экспрессии HLA-DR моноцитов) и дисфункция нейтрофилов (определяемая по экспрессии CD88) являются факторами риска развития инфекций у больных, находящихся в критическом состоянии.

### Факторы риска

Факторы риска развития НП и НП<sub>ИВЛ</sub> во многом сходны за исключением того, что в последнем случае дополнительно присутствует интубация трахеи и инвазивная ИВЛ. Условно выделяют 3 группы:

- 1) факторы риска, связанные с пациентом (возраст, коморбидность, статус питания, тяжесть состояния, включая уровень сознания, наличие гипотонии и метаболических нарушений, наличие осложнений и др.);
- 2) обусловленные характером лечебного процесса (ИВЛ, длительные хирургические вмешательства, в первую очередь на грудной клетке и брюшной

полости, использование ГКС и иммунодепрессантов, избыточная седация и назначение антисекреторных препаратов и др.);

- 3) являющиеся следствием неправильной организации лечебного процесса (перегруженность отделений, нехватка медицинского персонала и площадей, дефицит расходного материала и др.) [51].

С точки зрения возможностей профилактики факторы риска НП и НП<sub>ИВЛ</sub> могут быть условно разделены на модифицируемые и немодифицируемые, связанные и не связанные с интубацией трахеи и ИВЛ [9, 12, 40, 41, 51].

**Модифицируемые** факторы риска включают в себя:

- аспирацию,
- уровень сознания,
- использование антисекреторных лекарственных средств (антациды, H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы), АБ, ГКС и цитостатиков;
- наличие назагастрального зонда;
- использование нескольких центральных катетеров;
- заместительную почечную терапию.

**К немодифицируемым** факторам риска относятся:

- возраст > 60 лет;
- мужской пол;
- тяжесть состояния;
- хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) и другие хронические заболевания легких и верхних дыхательных путей;
- неврологические нарушения, предрасполагающие к аспирации;
- травма;
- недавние хирургические вмешательства на органах грудной клетки;
- дефицит питания;
- хронические заболевания, такие как сахарный диабет, хроническая болезнь почек, цирроз печени, анемия.

В случае проведения ИВЛ специфическими модифицируемыми факторами риска являются:

- низкое положение головного конца больного;
- частая смена респираторных контуров;
- использование миорелаксантов;
- постоянная седация;
- повторная интубация трахеи;
- транспорт больного за пределы ОРИТ (например, для проведения диагностических исследований).

К немодифицируемым факторам риска при ИВЛ относятся:

- респираторная поддержка > 48 ч;
- ОРДС;
- болезни сердца;
- ожоги;
- сниженный уровень сознания;
- необходимость мониторинга интракраниального давления;
- экстренная интубация трахеи (на этапах до госпитализации в ОРИТ).

## Диагностика

Подозрение на НП обычно возникает у госпитализированного > 48 ч пациента с вновь появившимися или прогрессирующими инфильтративными изменениями в легочной паренхиме при выполнении визуализирующих исследований (рентгенографии, компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки) в сочетании с такими клиническими признаками инфекции, как лихорадка, продукция гнойной мокроты, лейкоцитоз, прогрессирование ОДН [12]. Тем не менее своевременная диагностика НП и НП<sub>ИВЛ</sub> представляет собой сложную клиническую задачу. Это связано с тем, что отдельно взятые симптомы и признаки отличаются невысокой чувствительностью и/или специфичностью для НП [52]. Они нередко дополняются (а иногда и маскируются) клиническими проявлениями основного заболевания. Аутопсийные исследования показывают, что клинические методы не позволяют выявить НП<sub>ИВЛ</sub> в ~ 1/3 случаев, а в 1/2 диагноз НП<sub>ИВЛ</sub> ставится некорректно [53, 54].

Сбор анамнеза, ежедневное клиническое обследование пациента в сочетании с оценкой факторов риска развития НП и следование определенным диагностическим критериям является стратегией, направленной на снижение частоты неверной постановки диагноза и необоснованного назначения АБ. Роль биомаркеров воспаления (С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ), пресепсина) в диагностике НП и НП<sub>ИВЛ</sub> также остается неопределенной ввиду их вариабельной чувствительности и специфичности.

Среди визуализирующих исследований у пациентов с подозрением на НП наиболее простым и доступным методом остается рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, которая направлена на выявление признаков воспалительного процесса в легких, определения их характеристик, оценки объема поражения и выявления осложнений (полостей распада, абсцессов, плеврита и т. д.) [9]. Важное значение имеет дифференциальная диагностика выявленных в легких изменений с другими патологическими процессами, имеющими сходные с пневмонией клинические проявления, а у интубированных больных — дополнительное разграничение НП<sub>ИВЛ</sub> и ИВЛ-ассоциированного трахеобронхита.

В то же время у интубированных больных рентгенография органов грудной клетки характеризуется умеренной чувствительностью и невысокой специфичностью. У значительной части пациентов с клиническим подозрением на пневмонию и нормальной рентгенографией органов грудной клетки инфильтративные изменения выявляются в последующем при использовании КТ органов грудной клетки высокого разрешения [55]. Многие заболевания легких, развивающиеся у вентилируемых больных, имеют сходную рентгенологическую картину: аспирация и химический пневмонит, ателектазы, ОРДС, альвеолярное кровотечение и др. [22, 56, 57].

Выполненный *S.M. Fernando et al.* метаанализ показал, что наличие инфильтратов в легких на рентгенограмме характеризовалось чувствительностью 88,9% и специфичностью 26,1% в диагностике НП<sub>ИВЛ</sub> сравнению с гистопатологическим исследованием биоптата легкого [52]. Рентгенография ОГК также может быть менее информативна в диагностике НП у лиц с иммунодефицитом [9].

КТ является методом выбора в диагностике НП<sub>ИВЛ</sub>. НП у пациентов с иммунодефицитом, при отсутствии или нетипичных изменениях в легких, по данным рентгенографии органов грудной клетки, и в случае высокой клинической вероятности НИ [9]. Среди ограничений КТ ОГК следует отметить высокую лучевую нагрузку, особенно при выполнении повторных исследований, необходимость транспортировки, что может ухудшать состояние нестабильных больных [58]. Перспективными методами выявления инфильтративных изменений в легких являются низкодозовая и ультранизкодозовая КТ органов грудной клетки, однако их место в диагностике НП и НП<sub>ИВЛ</sub> требует дополнительного изучения [58].

В последние годы накапливаются данные о высокой информативности ультразвукового исследования (УЗИ) легких в диагностике НП и НП<sub>ИВЛ</sub>. Наиболее часто исследование проводится в соответствии с протоколом BLUE (*bedside lung ultrasound in emergency* – прикроватное УЗИ легких в неотложных ситуациях) и его модификациями [59]. При невозможности выполнения или недоступности КТ неинвазивность, быстрота выполнения, доступность, отсутствие необходимости в транспортировке пациента позволяют рассматривать УЗИ легких как метод диагностики НП и НП<sub>ИВЛ</sub> у постели больного в случае высокой клинической вероятности пневмонии, но при отсутствии инфильтрации на рентгенограммах органов грудной клетки. Согласно систематическому обзору *L.J. Staub et al.*, наиболее надежными сонографическими признаками при подозрении на НП<sub>ИВЛ</sub> являлись мелкие субплевральные консолидации и динамическая аэробронхограмма [60]. В исследованиях предпринимаются попытки комбинировать УЗИ легких с диагностическими шкалами и лабораторными маркерами, например прокальцитонин, для повышения точности диагностики НП. К ограничениям УЗИ легких можно отнести отсутствие стандартизации исследования и зависимость диагностической точности от опыта и квалификации специалистов, что может являться причиной вариабельности результатов [61].

Неотъемлемой частью диагностического алгоритма при НП и НП<sub>ИВЛ</sub> являются микробиологические исследования, которые рекомендованы всем пациентам с вероятным или установленным диагнозом [9–11]. Целями микробиологической диагностики при НП являются:

- коррекция режима эмпирически назначенных АБ у конкретного пациента при клинической неэффективности или деэскалация АБТ, направленная

на уменьшение селекции АБР и/или риска неблагоприятных последствий системной АБТ;

- оценка структуры возбудителей и их чувствительности к АБ для формирования рекомендаций по эмпирической АБТ на уровне стационара и его структурных подразделений;
- выявление внутрибольничных вспышек с целью приостановления их распространения и проведения последующей эффективной профилактики.

Клиническим материалом для микробиологического исследования при НП могут служить свободно отделяемая или индуцированная мокрота, трахеальный аспират (ТА), жидкость бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ), образцы, полученные при бронхоскопии и защищенной браш-биопсии, плевральная жидкость и венозная кровь [62]. Основополагающая роль в этиологической диагностике НП по-прежнему отводится культуральному исследованию. В этом случае получение клинического материала должно производиться в как можно более ранние сроки с момента верификации диагноза, до назначения АБ и перед каждой сменой режима АБТ [9–11].

Первым и обязательным компонентом аналитического этапа исследования мокроты является микроскопия мазка, окрашенного по Граму, которая проводится с целью оценки качества образца и пригодности его для дальнейшего посева на питательные среды. Этиологический диагноз при культуральном исследовании образцов мокроты считается достоверным только в случае обнаружения облигатных патогенов. При выделении условно-патогенных микроорганизмов, к которым относят подавляющее большинство возбудителей НП, включая энтеробактерии, *S. aureus* и неферментирующие бактерии, этиологическое значение определяется по совокупности результатов культурального исследования и микроскопии окрашенного по Граму мазка, а также данных клинической картины заболевания.

При оценке инвазивных респираторных образцов важное значение приобретает микробная нагрузка. Клинически значимыми считаются микроорганизмы, выделенные из жидкости БАЛ в количестве  $\geq 10^4$  КОЕ/мл, из биоптата, полученного с помощью защищенных щеток, –  $\geq 10^3$  КОЕ/мл [62]. Для культурального исследования крови предпочтительно использование коммерческих флаконов с питательными средами и получение  $\geq 2$  образцов венозной крови с интервалом 20–30 мин из различных периферических вен [62].

Одним из актуальных вопросов культуральной диагностики при НП<sub>ИВЛ</sub> является выбор клинических образцов для исследования. Сравнительная оценка полезности ТА и БАЛ в клинической диагностике НП<sub>ИВЛ</sub> остается противоречивой. Несмотря на тенденцию к более высокой диагностической точности инвазивных образцов с количественной оценкой микробной нагрузки и возможностью более эффективной оптимизации режимов АБТ, надежных доказательств их преимуществ с точки зрения влияния



на клинические исходы пациентов с НП не получено [63, 64].

Методы амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), такие как ПЦР с детекцией в режиме реального времени (ПЦР-РВ), ПЦР с последующим секвенированием продуктов амплификации, методы высокопроизводительного секвенирования или секвенирования нового поколения и др., также находят все более широкое применение в диагностике НП [65, 66]. На основе МАНК разработаны различные зарубежные и отечественные решения для выявления возбудителей НИ и основных маркеров АБР [58, 67]. Большинство диагностических панелей предназначены для анализа культур микроорганизмов, полученных при посеве биоматериала, включая гемокультуры. Также МАНК играют ключевую роль в выявлении респираторных вирусов и трудно культивируемых бактериальных возбудителей, таких как *Legionella spp.* [62].

Для диагностики НП на основе мультиплексной ПЦР разработана панель диагностических тестов *Unyvero® HPN (Curetis, Германия)*, которая позволяет проводить анализ биоматериала в полностью автоматизированном формате в едином картридже [58]. Она обеспечивает детекцию широкого спектра бактериальных возбудителей НП, включая *A. baumannii*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, и одновременно позволяет выявлять спектр наиболее значимых генетических детерминант АБР: гены карбапенемаз групп КРС, ОХА-48-, ОХА-23-, ОХА-24/40- и ОХА-58-подобных и МБЛ групп VIM, NDM и IMP, гены β-лактамаз расширенного спектра группы СТХ-М и др.

Для быстрой фенотипической идентификации 5 основных карбапенемаз (КРС, NDM, VIM, IMP и ОХА-48-подобных) из бактериальных изолятов грамотрицательных бактерий (*K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*) разработан мультиплексный иммунохроматографический тест *NG-Tect Carba 5 (NG Biotech Z.A., Франция)*, его отличают быстрота, простота выполнения и достаточно высокая диагностическая точность [68].

Несмотря на некоторые ограничения, некультуральные методы диагностики при НП и НП<sub>ивл</sub> обладают несомненным преимуществом – возможностью более быстрого выявления возбудителей и наиболее значимых маркеров АБР, в т. ч. непосредственно в клинических образцах. Это позволяет проводить максимально раннюю коррекцию АБТ как в сторону эскалации, так и деэскалации.

Одной из попыток стандартизации диагностики НП<sub>ивл</sub> явилась разработка шкалы клинической оценки инфекции легких (*clinical pulmonary infection score – CPIS*) (табл. 4) [69]. Максимально возможное количество баллов данной шкалы равно 10, НП<sub>ивл</sub> вероятно при наличии ≥ 6 баллов и соблюдении 2 условий: клиническая картина соответствует пневмонии, и нет данных об альтернативном источнике тяжелой инфекции).

Несмотря на известность среди клиницистов разных стран мира вопрос «полезности» CPIS в диагностике НП<sub>ивл</sub> окончательно не решен. Это связано с тем, что CPIS отличается умеренная диагностическая точность: по данным метаанализа *J. Shan et al.*, ее чувствительность составила 65%, специфичность – 64% при сравнении с результатами количественного микробиологического исследования [70]. В недавнем метаанализе *S.M. Fernando et al.* при сравнении с результатами гистопатологического исследования чувствительность CPIS при

Таблица 4. Шкала клинической оценки инфекции легких (CPIS)

| Показатель  | Количество баллов   |
|---|---|
| <b>Температура</b>  |   |
| ≥ 36,5°C или ≤ 38,4°C   | 0   |
| ≥ 38,5°C или ≤ 38,9°C   | 1   |
| ≥ 39,0°C или ≤ 36,0°C   | 2   |
| <b>Число лейкоцитов крови, мм<sup>3</sup></b>                                   |   |
| ≥ 4 000 или ≤ 11 000  | 0   |
| < 4 000 или > 11 000  | 1 + 1 (при наличии «юных» форм ≥ 50%)                         |
| <b>Трахеальный секрет</b>   |   |
| Отсутствие трахеального секрета   | 0   |
| Наличие негнойного трахеального секрета   | 1   |
| Наличие гнойного трахеального секрета   | 2   |
| <b>Оксигенация (P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>), мм рт. ст.</b>     |   |
| > 240 или наличие ОРДС*   | 0   |
| ≤ 240 и отсутствие ОРДС   | 2   |
| <b>Рентгенография органов грудной клетки</b>                                    |   |
| Отсутствие инфильтратов   | 0   |
| Диффузные инфильтраты   | 1   |
| Очаговый инфильтрат или прогрессирование рентгенологических изменений**         | 2   |
| <b>Культуральное исследование трахеального аспирата</b>                         |   |
| Незначительное количество потенциально патогенных бактерий или отсутствие роста | 0   |
| Умеренное или значительное количество потенциально патогенных бактерий          | 1 + 1 (при наличии аналогичных бактерий при окраске по Граму) |
| Общая сумма   |   |
| Пневмония вероятна при сумме баллов ≥ 6   |   |

Примечание: \* – диагноз ОРДС ставится при соотношении P<sub>a</sub>O<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ≤ 200 или при давлении заклинивания в легочной артерии ≤ 18 мм рт. ст. и наличии 2-сторонних очагов инфильтрации; \*\* – после исключения острого респираторного дистресс-синдрома и хронической сердечной недостаточности; P<sub>a</sub>O<sub>2</sub> – парциальное давление кислорода в артериальной крови; FiO<sub>2</sub> – фракция кислорода во вдыхаемой газовой смеси.



сумме баллов  $> 6$  в диагностике НП<sub>ивл</sub> составила 73,8%, однако специфичность оставалась невысокой – 66,4% [52]. В то же время CPIS, по мнению европейских экспертов, может служить хорошим инструментом для идентификации больных с низким риском НП<sub>ивл</sub> при сумме баллов  $< 6$  с целью неназначения или ранней отмены АБ [11]. Также продолжаются исследования, изучающие возможность повышения диагностической точности CPIS при комбинации с некоторыми инструментальными исследованиями и биомаркерами воспаления.

В российских клинических рекомендациях для диагностики НП предлагается использовать критерии Центра по контролю за инфекционными заболеваниями (CDC) США, которые включают в себя комбинацию рентгенологических признаков (например, новые, прогрессирующие или персистирующие инфильтраты в легких), системных проявлений инфекции (лихорадка и др.) и симптомов поражения нижних дыхательных путей, таких как гнойная мокрота, одышка и др. [71] (табл. 5). Следует подчеркнуть, что данные критерии разрабатывались в первую очередь для унификации определения НП и единообразия учета и регистрации случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Следовательно, их диагностическая точность требует дальнейшего изучения, в т. ч. в российской популяции.

**Таблица 5.** Диагностические критерии нозокомиальной пневмонии у взрослых

| Критерии   |  |
|--|--|
| <b>Рентгенологические (достаточно 1):</b>                                |  |
| 1  | Новые, прогрессирующие или персистирующие инфильтраты в легких   |
| 2  | Консолидация легочной ткани  |
| 3  | Очаги деструкции в паренхиме легких  |
| <b>Симптомы поражения нижних дыхательных путей (<math>\geq 2</math>)</b> |  |
| 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  | Влажные хрипы или бронхиальное дыхание   |
| 4  | Ухудшение газообмена (дыхательный коэффициент $\leq 240$ , увеличение потребности в кислороде, увеличение зависимости от респиратора)  |
| <b>Системные проявления инфекции (<math>\geq 1</math>)</b>               |  |
| 1  | Лихорадка $> 38^\circ\text{C}$   |
| 2  | Лейкопения ( $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$ ) или лейкоцитоз ( $> 12,0 \times 10^9/\text{л}$ )   |
| 3  | Нарушение сознания, которое нельзя объяснить другой причиной (у лиц в возрасте $> 70$ лет)   |

## Лечение

АБТ занимает ключевое место в лечении НП и НП<sub>ивл</sub>, так как при своевременном назначении и адекватном выборе препаратов улучшает прогноз. Одним из важных общих принципов лечения НП является как можно более раннее начало АБТ [9]. Однако нужно учитывать, что неблагоприятное влияние на прогноз продемонстрировано в первую очередь для тяжелых инфекций, осложненных сепсисом и СШ [72]. В случае же стабильного состояния больного с подозрением на НП целесообразен разумный компромисс, предусматривающий завершение стандартного плана обследования с получением клинических образцов для микробиологического исследования, а затем назначение АБТ [12]. Обычно в рутинной клинической практике многопрофильного стационара это занимает 4–12 ч.

Основная проблема, с которой сталкиваются врачи при назначении эмпирической АБТ НП и НП<sub>ивл</sub> на современном этапе, – необходимость найти разумный баланс между обеспечением достаточного антимикробного «покрытия» потенциальных возбудителей и нежелательными последствиями назначения АБ широкого спектра действия или комбинированной АБТ как для самого пациента (увеличение риска нежелательных лекарственных реакций и суперинфекций), так и для стационара в целом (риск селекции АБР).

Важным этапом выбора оптимального лечения является стратификация пациентов на группы риска. Так, североамериканские и европейские эксперты предлагают выделять среди больных НП и НП<sub>ивл</sub> группу высокого и низкого риска на основании тяжести состояния, прогноза, вероятности инфицирования ПРВ с учетом наличия индивидуальных факторов риска и того окружения, в котором произошло заболевание (эпидемиологическая ситуация в стационаре/отделении, в т. ч. распространенность ПРВ и ЭРВ) [10, 11]. При этом пациенты низкого риска могут получать монотерапию АБ относительно узкого спектра, высокого – монотерапию или комбинации АБ, активные в отношении грамотрицательных возбудителей, в т. ч. *P. aeruginosa*, а также MRSA при условии их достаточно высокой распространенности в стационаре (табл. 6).

В российских рекомендациях также предложена стратификация больных НП: при выборе режима АБТ учитываются сроки развития заболевания (ранняя vs поздняя и НП<sub>ивл</sub>) и наличие факторов риска ПРВ и ЭРВ. При этом в первом случае рассматривается использование ингибиторозащищенных аминопенициллинов, цефалоспоринов III поколения без антисинегнойной активности, во втором – препаратами выбора являются антисинегнойные карбапенемы, которые назначаются в комбинации с одним из АБ, активных против MRSA [9].

Традиционно антисинегнойные карбапенемы (меропенем и др.) рассматривались как надежные АБ для эмпирической терапии НИ, вызванной

**Таблица 6.** Стратификация больных нозокомиальной и ИВЛ-ассоциированной нозокомиальной пневмонией и рекомендации по эмпирической антибиотикотерапии

| Европейские рекомендации, 2017 г.  | Североамериканские рекомендации, 2016 г.   | Российские рекомендации, 2016 г.  |
|--|--|---|
| <b>Низкий риск:</b><br>АБ узкого спектра, активный против MSSA и грамотрицательных бактерий*   | <b>Низкий риск:</b><br>монотерапия АБ, активным против MSSA и <i>Pseudomonas spp.</i>  | <b>Ранняя НП без факторов риска ПРВ и ЭРВ:</b><br>ингибиторозащищенный аминопенициллин, или, ЦС III без антисинегнойной активности, или карбапенем без антисинегнойной активности, или фторхинолон и анти-MRSA АБ при высокой частоте в отделении   |
| <b>Высокий риск:</b><br>• без септического шока: монотерапия АБ широкого спектра действия, активным против > 90% вероятных грамотрицательных бактерий<br>• септический шок: комбинация 2 антисинегнойных АБ и АБ, активных против <i>Acinetobacter spp.</i> и БЛРС (+) <i>Enterobacteriales</i> , если актуальны, + анти-MRSA АБ, если доля таких изолятов > 25% | <b>Высокий риск:</b><br>комбинация 2 антисинегнойных АБ из разных групп при наличии факторов риска ПРВ или если > 10% грамотрицательных бактерий устойчивы к АБ, выбранному для монотерапии, и анти-MRSA АБ, если доля таких изолятов > 10-20% | <b>Поздняя НП, НП<sub>ивл</sub> или факторы риска ПРВ и ЭРВ:</b><br>карбапенем с антисинегнойной активностью или ингибиторозащищенный β-лактам с антисинегнойной активностью ± амикацин и анти-MRSA АБ при наличии факторов риска   |
| <b>Высокий риск:</b><br>• госпитализация ≥ 5 дней;<br>• прогнозируемая летальность > 15%;<br>• предшествующая АБТ;<br>• предшествующая колонизация ПРВ;<br>• локальная эпидемиологическая ситуация (доля ПРВ > 25%)  | <b>Высокий риск:</b><br>• госпитализация ≥ 5 дней;<br>• предшествующее в/в введение АБ;<br>• ПОН (септический шок, ОРДС, ОПП с ЗПТ)  | <b>Риск ПРВ и ЭРВ:</b><br>• системная АБТ < 90 дней и ≥ 2;<br>• высокий уровень АБР у основных возбудителей отделения;<br>• госпитализации в течение < 90 дней и > 2;<br>• пребывание в домах длительного ухода<br>• хронический диализ в ≤ 30 дней<br>• наличие члена семьи с инфекцией, вызванной ПРВ и ЭРВ |

Примечание: АБ – антибиотик; АБТ – антибактериальная терапия; БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра; MSSA – метициллиночувствительный *S. aureus*; MRSA – метициллинорезистентный *S. aureus*; ПРВ – полирезистентные возбудители; ЭРВ – экстремально резистентные возбудители; ПОН – полиорганная недостаточность; ОПП – острое повреждение почек; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром; АБР – антибиотикорезистентность; \* – без известных механизмов приобретенной резистентности к применяющимся АБ.

граммотрицательными возбудителями. Однако в РФ за 10 лет (2011–2021) устойчивость *Enterobacterales* к этой группе препаратов выросла с 2,3 до 58,9%; на 2021 г. удельный вес устойчивых к карбапенемам изолятов *P. aeruginosa* и *A. baumannii* составлял 32,9 и 87,2% соответственно [27].

Разнообразие возбудителей НИ и механизмов их приобретенной устойчивости к АБ в РФ делает чрезвычайно затруднительной разработку универсальных рекомендаций по эмпирической АБТ НП и НП<sub>ивл</sub>, а также диктует необходимость максимально ранней идентификации возбудителей с использованием всех доступных методов.

С этим аспектом напрямую связана и общепринятая концепция ранней деэскалации АБТ при НП, заключающейся в замене эмпирического режима на АБ более узкого спектра при наличии данных о чувствительности выделенного возбудителя, либо отмене части препаратов, назначавшихся в рамках комбинированной АБТ [73, 74].

Отношение к использованию комбинаций АБ при НП и НП<sub>ивл</sub> должно быть взвешенным в связи с ограниченным количеством доказательств, демонстрирующих благоприятное влияние такой тактики на прогноз. В недавно опубликованном исследовании *A. Foucrier et al.* при лечении пациентов с НП<sub>ивл</sub>,

вызванной *P. aeruginosa*, различий в эффективности моно- и комбинированной АБТ не наблюдалось [75]. Комбинации АБ могут рассматриваться как вынужденная мера и использоваться при невозможности в рамках монотерапии перекрыть весь спектр наиболее актуальных возбудителей НП, среди которых доля ПРВ и ЭРВ, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter spp.* неуклонно растет.

Перспективы применения ингаляционных АБ при НП<sub>ивл</sub>, несмотря на присутствие в ряде рекомендаций, также остаются противоречивыми. Выполненные в последнее время рандомизированные клинические исследования не продемонстрировали позитивного влияния на выживаемость и клинический успех в случае добавления ингаляционных АБ к системной АБТ [76]. Поэтому назначение этой лекарственной формы может обсуждаться только при отсутствии других, более эффективных терапевтических опций. Стратегия оптимальной этиотропной терапии НП и НП<sub>ивл</sub> в РФ представлена в регулярно обновляемых методических рекомендациях «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» [77].

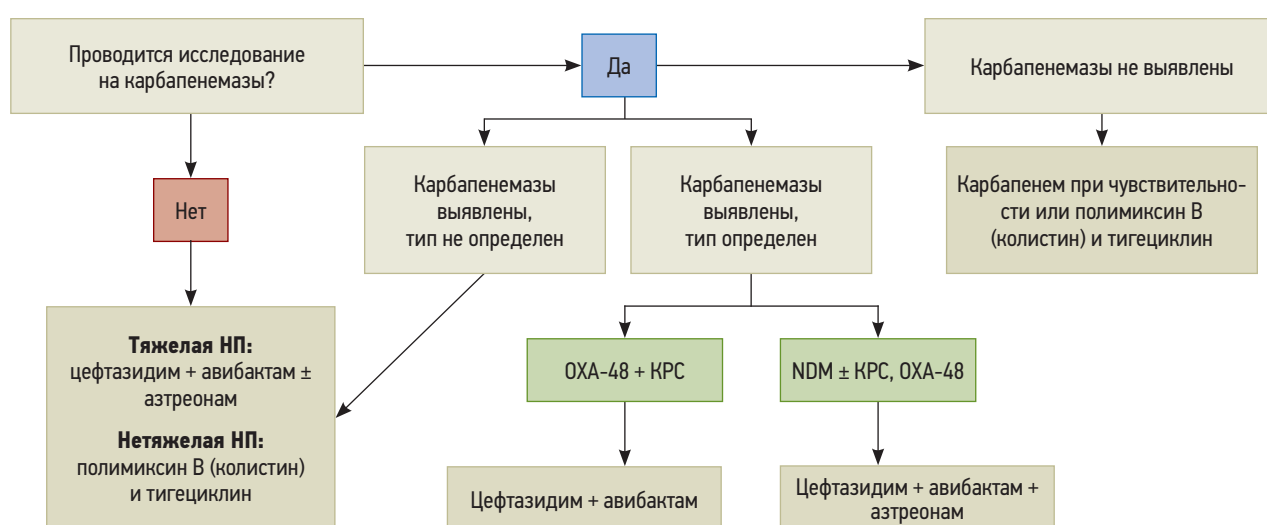
Важным аспектом успешной АБТ также является оптимальный режим дозирования, который дол-

жен определяться в соответствии с особенностями фармакокинетики и фармакодинамики препаратов у больных, находящихся в критическом состоянии и быть по возможности индивидуализирован с использованием терапевтического лекарственного мониторинга [12].

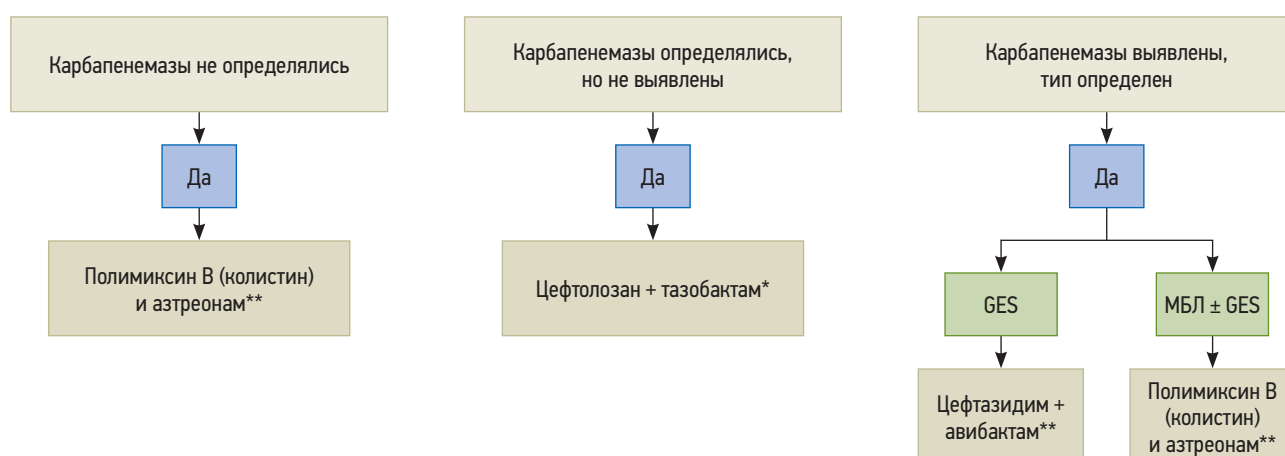
При планировании локальных алгоритмов АБТ помимо эпидемиологических данных важно учитывать возможности микробиологической лаборатории, наличие и доступность конкретных АБ, а также тяжесть состояния больных. Примеры таких алгоритмов для лечения НП и НП<sub>ИВЛ</sub>, вызванной наиболее проблемными грамотрицательными возбудителями, представлены на рис. 2–4.

Среди причин неэффективности стартового режима АБТ НП и НП<sub>ИВЛ</sub> наиболее частыми являются следующие [78]:

- неадекватный спектр активности режима АБТ;
- неадекватный режим дозирования АБ;
- недостаточный контроль внелегочных очагов инфекции и осложнений (например, неадекватно дренированная эмпиема плевры);
- индивидуальные факторы риска (исходно неблагоприятный прогноз при оценке по шкалам риска, иммунодефицит, неадекватная продолжительность АБТ, ошибочный диагноз (хроническая сердечная недостаточность (ХСН), тромбоэмболия легочной артерии).



**Рис. 2.** Алгоритм выбора антибактериальной терапии при нозокомиальной пневмонии, вызванной карбапенеморезистентными\* *Enterobacteriales*. Примечание: \* – изолят устойчив к меропенему и/или имипенему; скрининг на продукцию карбапенемаз рекомендуется во всех случаях, обязателен при минимальной подавляющей концентрации > 0,125 мг/л; \*\* – при сохранении чувствительности *in vitro* к одному из карбапенемов (например, имипенему) возможно его назначение; \*\*\* – азтреонам не назначается только при наличии эпидемиологических данных о низкой распространенности (< 10%) NDM в стационаре/отделении; OXA – карбапенемазы типа OXA (оксациллиназа); КРС – сериновые карбапенемазы; NDM – металло-β-лактамаза NDM (*New Delhi metallo-beta-lactamase*).



**Рис. 3.** Алгоритм выбора антибактериальной терапии при нозокомиальной пневмонии, вызванной карбапенеморезистентной *Pseudomonas aeruginosa*

Примечание: \* – коррекция антибактериальной терапии по результатам определения чувствительности; \*\* – возможно назначение других антибиотиков (амикацина, фосфомицина, ципрофлоксацина) и их комбинаций при сохраненной чувствительности; МБЛ – металло-β-лактамазы (VIM, IMP); GES – карбапенемазы типа GES (*guiana extended-spectrum*).



**Рис. 4.** Алгоритм выбора антибактериальной терапии при нозокомиальной, вызванной карбапенеморезистентным *Acinetobacter baumannii*. Примечание: \* – ампициллин + сульбактам и сульбактам назначаются совместно, суточная доза сульбактама должна составлять  $\geq 8$  г, возможна замена на другой сульбактам-содержащий антибиотик.

Оптимальная длительность АБТ НП является еще одним предметом обсуждения экспертов и окончательно не определена. В 2 метаанализах, где сравнивалась эффективность 7- и 15-дневного курсов лечения НП и НП<sub>ИВЛ</sub>, не выявлены различия между группами по таким показателям, как летальность, длительность пребывания в ОРИТ, продолжительность ИВЛ и частота рецидивов [79, 80]. Целесообразность сокращения использования АБ в среднем до 7 дней обусловлена также риском суперинфекций, который возрастает в случае пролонгации АБТ и ассоциируется в большинстве случаев с «проблемными» неферментирующими бактериями [81].

В то же время пациенты с НП представляют собой весьма вариабельную когорту с точки зрения исходной тяжести, характера течения заболевания, ответа на терапию. Фиксированного 7-дневного курса может быть недостаточно для пациентов с иммунодефицитом, при развитии осложнений (абсцесс легкого, эмпиема, формирование полостей деструкции и др.), при стафилококковой бактериемии, в случае неадекватной или неэффективной стартовой АБТ. В одном из недавних метаанализов риск рецидива при назначении короткого курса АБ был также выше при НП<sub>ИВЛ</sub>, ассоциированной с неферментирующими бактериальными возбудителями [82]. Однако авторы метаанализа обращают внимание на ограниченное количество исследований и невысокое качество имеющихся доказательств.

В российских и североамериканских рекомендациях в дополнение к клинической оценке предлагается определять в динамике уровень ПКТ – его нормализация или снижение на 90% от исходной величины, по мнению российских экспертов, может быть основанием для отмены АБ [9, 10]. В то же время целесообразность рутинного мониторинга ПКТ, учитывая достаточно высокую стоимость количественного теста, вызывает сомнение, так как вряд ли внесет какой-либо вклад в тактику лечения больных, где по клиническим критериям возможна отмена АБ через 7 дней терапии. Его ценность будет возрастать в ситуациях клинической неопределенно-

сти, особенно в случае необходимости пролонгации АБТ на срок более 10 дней.

Рекомендации по респираторной поддержке и возможностях неантимикробной адьювантной терапии НП и НП<sub>ИВЛ</sub> изложены в соответствующих главах руководства.

### Профилактика

Учитывая сложности с диагностикой, лечением и высокий риск неблагоприятного прогноза, все большее значение приобретает профилактика НП и НП<sub>ИВЛ</sub>. Несмотря на исследования по разработке вакцин против ключевых возбудителей НИ, например *P. aeruginosa*, рекомендации по специфической профилактике НП и НП<sub>ИВЛ</sub> пока отсутствуют. Эффективность мер неспецифической профилактики, как отдельно взятых, так и реализуемых в комплексе, продолжает изучаться. Ключевые из них представлены в табл. 7.

Одна из очевидных связана с возможностью уменьшения риска ИВЛ-ассоциированных осложнений за счет более широкого использования неинвазивной вентиляции легких, особенно у больных ХОБЛ и ХСН [83]. Также имеют большое значение меры, направленные на сокращение продолжительности ИВЛ и сроков пребывания в ОРИТ: использование дексметомидина и пропофола для седации вместо бензодиазепинов, внедрение протоколов по ежедневным паузам седации и попыткам перевода на спонтанное дыхание, максимально ранняя мобилизация больных, использование лечебной гимнастики [78, 84].

Для интубированных больных также важно соблюдение комплекса мер, направленных на снижение риска аспирации и вероятности попадания потенциальных возбудителей, колонизирующих ротоглотку и верхний отдел ЖКТ, в нижние дыхательные пути: удаление секрета из надманжеточного пространства, приподнятый головной конец кровати, использование эндотрахеальных трубок с ультратонкой полиуретановой манжеткой, селективная деконтаминация полости рта и ЖКТ, взвешенный подход к назначению ингибиторов протонной помпы, которые увеличивают риск развития НП<sub>ИВЛ</sub> и др. [78].



**Таблица 7.** Меры профилактики нозокомиальной и ИВЛ-ассоциированной нозокомиальной пневмонии (по Jean S.-S. et al., 2020 [78])

| Рекомендация  |
|---|
| Использование неинвазивной вентиляции легких, где возможно  |
| Ограничение применения бензодиазепинов и миорелаксантов   |
| Снижение поддерживающей дозы в/в седативных ЛС  |
| Внедрение протоколов по ежедневным паузам седации и попыткам перевода на спонтанное дыхание для оценки возможности экстубации |
| Удаление секрета из надманжеточного пространства при ожидаемой интубации > 48 ч   |
| Поддержание давления в манжете эндотрахеальной трубки ~ 25 см H <sub>2</sub> O  |
| Приподнятый головной конец кровати (30–45°)   |
| Селективная деконтаминация полости рта антисептиками ежедневно у интубированных больных                                       |
| Селективная деконтаминация кишечника с использованием пероральных неабсорбируемых пробиотиков                                 |
| Ограничение использования ингибиторов протонной помпы, где возможно   |

В то же время не все общепринятые меры по профилактике НП<sub>ИВЛ</sub> имеют безупречную доказательную базу и даже являются абсолютно безопасными. Одним из таких примеров является рекомендация по рутинному использованию хлоргексидина для обработки полости рта у вентилируемых больных, так как появились обоснованные сомнения, касающиеся его профилактической эффективности и риска повышения летальности [85]. Существуют также обоснованные опасения риска селекции АБР при рутинном использовании селективной деконтаминации полости рта и ЖКТ для профилактики НП [11].

На эффективность мер профилактики значимое влияние оказывает отношение медицинского персонала и готовность соблюдать рекомендации, а также эпидемиологическая ситуация в конкретном отделении, в частности распространенность ПРВ и ЭРВ.

## Литература

- Magill SS, Edwards JR, Fridkin SK; Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections Antimicrobial Use Prevalence Survey Team. Survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 2014; 370: 2542–3.
- American Thoracic Society, 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.
- Talbot GH, Das A, Cush S, et al. Evidence-Based Study Design for Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. *J Infect Dis* 2019; 219: 1536–44.
- Muscudere JG, Day A, Heyland DK. Mortality, attributable mortality, and clinical events as end points for clinical trials of ventilator-associated pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2010; 51 Suppl 1: S120–5.
- Kollef MH, Hamilton CW, Ernst FR. Economic impact of ventilator-associated pneumonia in a large

matched cohort. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2012; 33: 250–6.

- Zimlichman E, Henderson D, Tamir O, et al. Health care-associated infections: A meta-analysis of costs and financial impact on the US health care system. *JAMA Intern. Med.* 2013; 173: 2039–2046.

- Белоцерковский БЗ, Проценко ДН, Гельфанд ЕБ. Антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии в эпоху роста резистентности к карбапенемам. *Анестезиология и реаниматология.* 2018; 63(5): 22–35.

- Dupont H, Mentec H, Sollet JP, et al. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med.* 2001; 27(2): 355–362.

- Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / Под ред. акад. РАН Б. Р. Гельфанда; отв. ред. к. м. н., доцент Д. Н. Проценко, к. м. н., доцент Б.З. Белоцерковский. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016, 176 с.

- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. 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; 63: e61–e111.

- Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J.* 2017; 50(3): 1700582.

- Bussini L, Pascale R, Rinaldi M, et al. Diagnosis, management and treatment of nosocomial pneumonia

- in ICU: a narrative review. *J Emerg Crit Care Med* 2022; 6: 25.
13. Sopena N, Sabrià M; Neunos 2000 Study Group. Multicenter study of hospital-acquired pneumonia in non- ICU patients. *Chest* 2005; 127: 213-9.
14. Everts RJ, Murdoch DR, Chambers ST, et al. Nosocomial pneumonia in adult general medical and surgical patients at Christchurch Hospital. *N Z Med J* 2000; 113: 221-4.
15. Walter J, Haller S, Quinten C, et al. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union/European Economic Area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. *Euro Surveill* 2018; 23(32): 1700843.
16. Zilberberg MD, Nathanson BH, Puzniak LA, et al. Descriptive Epidemiology and Outcomes of Non-ventilated Hospital-Acquired, Ventilated Hospital-Acquired, and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia in the United States, 2012-2019. *Crit Care Med* 2022; 50: 460-8.
17. Skrupky LP, McConnell K, Dallas J, et al. A comparison of ventilator-associated pneumonia rates as identified according to the National Healthcare Safety Network and American College of Chest Physicians Criteria. *Crit Care Med* 2012; 40: 281-284.
18. Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004-2009. *Am J Infect Control*. 2012; 40(5): 396-407.
19. Koulenti D, Tsigou E, Rello J. Nosocomial pneumonia in 27 ICUs in Europe: perspectives from the EU-VAP/CAP study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 1999-2006.
20. Cook DJ, Walter SD, Cook RJ, et al. Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Ann Int Med* 1998; 129: 433-440.
21. Asehnoune K, Seguin P, Allary J, et al. Hydrocortisone and fludrocortisone for prevention of hospital-acquired pneumonia in patients with severe brain injury (Corti-TC): a double blind multicenter phase 3, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* 2014; 2: 706-716.
22. Koulenti D, Zhang Y, Fragkou PC. Nosocomial pneumonia diagnosis revisited. *Curr. Opin. Crit. Care* 2020; 26: 442-449.
23. Koulenti D, Lisboa T, Brun-Buisson C, et al. Spectrum of practice in the diagnosis of nosocomial pneumonia in patients requiring mechanical ventilation in European intensive care units. *Crit. Care Med*. 2009; 37: 2360-2369.
24. Micek ST, Wunderink RG, Kollef MH, et al. An international multicenter retrospective study of *Pseudomonas aeruginosa* nosocomial pneumonia: impact of multidrug resistance. *Crit Care Lond Engl*. 2015; 19: 219.
25. Melsen WG, Rovers MM, Groenwold RHH, et al. Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *Lancet Infect Dis*. 2013; 13(8): 665-71.
26. Ibn Saied W, Mourvillier B, Cohen Y, et al. A comparison of the mortality risk associated with ventilator-acquired bacterial pneumonia and nonventilator ICU-acquired bacterial pneumonia. *Crit Care Med*. 2019; 47(3): 345-52.
27. База данных AMRmap. Режим доступа: <https://amrmap.ru/>. Ссылка активна на 31.08.2023.
28. Guerci P, Bellut H, Mokhtari M, et al. Outcomes of *Stenotrophomonas maltophilia* hospital-acquired pneumonia in intensive care unit: a nationwide retrospective study. *Crit Care*. 2019; 23(1): 371.
29. Тартаковский И.С., Груздева О.А., Шарапченко С.О., и соавт. Контаминация штаммами *Legionella pneumophila* систем водоснабжения в многопрофильных стационарах. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2021; 23(1): 125-130.
30. Zilberbeg MD, Khan I, Shorr AF. Respiratory Viruses in Nosocomial Pneumonia: An Evolving Paradigm. *Viruses* 2023; 15: 1676.
31. Ferrer M, Difrancesco FL, Liapikou A. Polymicrobial intensive care unit-acquired pneumonia: prevalence, microbiology and outcome. *Crit Care*. 2015; 19: 450.
32. Агеевец ВА, Агеевец ИВ, Сидоренко СВ. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae*. *Инфекция и иммунитет*. 2022; 12(3): 450-460.
33. Choby JE, Howard-Anderson J, Weiss DS. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* – clinical and molecular perspectives. *J Intern Med*. 2020; 287(3): 283-300.
34. Antunes LC, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis*. 2014; 71(3): 292-301.
35. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin TJ, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*. 2019; 37(1): 177-192.
36. Arzanlou M, Chai WC, Venter H. Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Essays Biochem*. 2017; 61(1): 49-59.
37. Karakonstantis S, Kritsotakis EI, Gikas A. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. *Infection*. 2020; 48(6): 835-851.
38. Sun S, Gao H, Liu Y, et al. Co-existence of a novel plasmid-mediated efflux pump with colistin resistance gene *mcr* in one plasmid confers transferable multidrug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Emerg Microbes Infect*. 2020; 9(1): 1102-1113.
39. Patel G, Huprikar S, Factor SH, Jenkins SG, Calfee DP. Outcomes of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection and the impact of antimicrobial and adjunctive therapies. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2008; 29(12): 1099-1106.
40. Kalanuria AA, Zai W, Mirski M. Ventilator-associated pneumonia in the ICU. *Critical Care* 2014, 18: 208.
41. Авдеев С.Н. Нозокомиальная пневмония. В книге: *Интенсивная терапия в пульмонологии*.

Под редакцией С.Н. Авдеева Т.1. М.: Издательство «Атмосфера», 2014: 271–302.

42. Рачина С.А., Синопальников А.И. Инфекционные заболевания нижних дыхательных путей. В кн.: Основы внутренней медицины. Под ред. В.С. Моисеева, Ж.Д. Кобалава, И.В. Маева и соавт. М.: ООО «МИА», 2-е изд. Т. 1, С. 145–169.

43. Rocha LA, Marques Ribas R, da Costa Darini AL, et al. Relationship between nasal colonization and ventilator-associated pneumonia and the role of the environment in transmission of *Staphylococcus aureus* in intensive care units. *Am J Infect Control* 2013; 41: 1236–1240.

44. Стрелкова Д.А., Рачина С.А., Кулешов В.Г., и соавт. Микробиологический мониторинг пациентов с COVID-19 в ОРИТ: проспективное наблюдательное исследование. *Клин микробиол антимикроб химиотер.* 2022; 24(3): 274–282.

45. Zolfaghari PS, Wyncoll DL. The tracheal tube: gateway to ventilator-associated pneumonia. *Crit Care* 2011; 15: 310–317.

46. Mietto C, Pinciroli R, Patel N, et al. Ventilator associated pneumonia: evolving definitions and preventive strategies. *Respir Care* 2013; 58: 990–1007.

47. Baidya S, Sharma S, Mishra SK, et al. Biofilm Formation by Pathogens Causing Ventilator-Associated Pneumonia at Intensive Care Units in a Tertiary Care Hospital: An Armor for Refuge. *Biomed Res Int* 2021; 8817700.

48. Hunter JD. Ventilator associated pneumonia. *BMJ* 2012; 344(e3325): e3325.

49. Morris AC, Brittan M, Wilkinson TS, et al. C5a-mediated neutrophil dysfunction is RhoA-dependent and predicts infection in critically ill patients. *Blood* 2011; 117: 5178–5188.

50. Morris AC, Anderson N, Brittan M, et al. Combined dysfunctions of immune cells predict nosocomial infection in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2013; 3: 1–10.

51. Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Critical Care* 2020; 24 (1): 383.

52. Fernando SM, Tran A, Cheng W, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients—a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020; 46(6): 1170–1179.

53. Klompas M. Clinician’s Corner: Does this patient have ventilator-associated pneumonia? *JAMA* 2013; 297: 1583–1593.

54. Petersen IS, Aru A, Skurdt V, et al. Evaluation of pneumonia diagnosis in intensive care patients. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 299–303.

55. Gruden JF, Huang L, Turner J, et al. High-resolution CT in the evaluation of clinically suspected *Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS patients with normal, equivocal, or nonspecific radiographic findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1997; 169: 967–975.

56. Franquet T. Imaging of pneumonia: Trends and algorithms. *Eur. Respir. J.* 2001, 18, 196–208.

57. Polverino E, Torres A. Diagnostic strategies for healthcare-associated pneumonia. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2009; 30: 036–045.

58. Xu E, Perez-Torres D, Fragkou PC, et al. Nosocomial Pneumonia in the Era of Multidrug-Resistance: Updates in Diagnosis and Management. *Microorganisms* 2021; 9: 534.

59. Lichtenstein DA. The Pleural Line. In *Lung Ultrasound in the Critically Ill*; Springer International Publishing: Berlin/Heidelberg, Germany, 2016; p. 376.

60. Staub LJ, Biscaro R.R.M., Maurici R. Emergence of Alveolar Consolidations in Serial Lung Ultrasound and Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia. *J. Intensiv. Care Med.* 2019; 36: 088506661989427.

61. Llamas-Álvarez AM, Tenza-Lozano EM, Latour-Pérez J, et al. Accuracy of Lung Ultrasonography in the Diagnosis of Pneumonia in Adults: Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest* 2017; 151(2): 374–382.

62. Рачина С.А., Сухорукова М.В. Микробиологическая диагностика инфекций нижних дыхательных путей. В кн.: Основы внутренней медицины. Под ред. В.С. Моисеева, Ж.Д. Кобалава, И.В. Маева и соавт. — М.: МИА, 2020, 2-е изд. Т.1. С.97–106.

63. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* 2006; 355(25): 2619–2630.

64. Berton DC, Kalil AC, Cavalcanti M, et al. Quantitative versus qualitative cultures of respiratory secretions for clinical outcomes in patients with ventilator-associated pneumonia *Chocrane Database Syst Rev* 2014; CD006482

65. Torres A, Lee N, Cilloniz C, et al. Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age. *Eur Respir J.* 2016; 48(6): 1764–1778.

66. Roisin S, Huang TD, de Mendonça R, et al. Prospective evaluation of a high multiplexing real-time polymerase chain reaction array for the rapid identification and characterization of bacteria causative of nosocomial pneumonia from clinical specimens: a proof-of-concept study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018; 37(1): 109–116.

67. Янович ЮА, Рачина СА, Сухорукова МВ., и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: структура возбудителей и новые возможности этиологической диагностики. *Фарматека.* 2019; 26(5): 39–46.

68. Попов ДА. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2019; 21(2): 125–133.

69. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic “blind” bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 1121–1129.

70. Shan J, Chen HL, Zhu JH. Diagnostic Accuracy of Clinical Pulmonary Infection Score for Ventilator-Associated Pneumonia: A meta-analysis. *Respir. Care.* — 2011. — 56 (8). — P. 1087–1094.

71. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection



and criteria for specific types of infections in the acute care setting [published correction appears in *Am J Infect Control*. 2008; 36(9): 655]. *Am J Infect Control*. 2008; 36(5): 309–332.

72. Oczkowski S, Alshamsi F, Belley-Cote E, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021: highlights for the practicing clinician. *Pol Arch Intern Med*. 2022; 132(7-8): 16290.

73. Plata-Menchaca EP, Ferrer R. Current treatment of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Rev Esp Quimioter*. 2022; 35 Suppl 3 (Suppl 3): 25–29.

74. De Bus L, Depuydt P, Steen J, et al. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med*. 2020; 46(7): 1404–1417.

75. Foucrier A, Dessalle T, Tuffet S, et al. Association between combination antibiotic therapy as opposed as monotherapy and outcomes of ICU patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an ancillary study of the iDIAPASON trial. *Crit Care*. 2023; 27(1): 211.

76. Palmer LB, Smaldone GC. The Unfulfilled Promise of Inhaled Therapy in Ventilator-Associated Infections: Where Do We Go from Here? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2022; 35(1): 11–24.

77. Белобородов ВБ, Голошапов ОВ, Гусаров ВГ., и др. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2022; 19(2): 84–114.

78. Jean S-S, Chang Y-C, Lin W-C, et al. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Nosocomial Bacterial Pneumonia. *J. Clin. Med*. 2020; 9: 275.

79. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, Armaganidis A, Kollef MH, Matthaiou DK. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2013; 144(6): 1759–1767.

80. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic ther-

apy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 2015(8): CD007577.

81. Tan YX, Wong GW, Tan YH. Superinfection associated with prolonged antibiotic use in non-ventilator associated hospital-acquired pneumonia. *Int J Clin Pharm*. 2021; 43(6): 1555–1562.

82. Cheema HA, Ellahi A, Hussain HU, et al. Short-course versus prolonged-course antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care*. 2023; 78: 154346.

83. Marelich GP, Murin S, Battistella F, et al. Protocol weaning of mechanical ventilation in medical and surgical patients by respiratory care practitioners and nurses: Effect on weaning time and incidence of ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2000; 118: 459–467.

84. Hellyer TP, Ewan V, Wilson P, et al. The Intensive Care Society recommended bundle of interventions for the prevention of ventilator-associated pneumonia. *J. Intensive Care Soc*. 2016; 17: 238–243.

85. Vieira PC, de Oliveira RB, da Silva Mendonca TM. Should oral chlorhexidine remain in ventilator-associated pneumonia prevention bundles? *Med Intensiva (Engl Ed)* 2022; 46(5): 259–268.

### Информация об авторах

**Авдеев Сергей Николаевич** — д. м. н., профессор, академик РАН; зав. кафедрой пульмонологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; директор Национального медицинского исследовательского центра по профилю «пульмонология»; ведущий научный сотрудник ФГБУ «Научно-исследовательский институт пульмонологии» ФМБА; главный внештатный специалист-пульмонолог Министерства здравоохранения РФ; тел.: (499) 246-75-18; e-mail: serg\_avdeev@list.ru (SPIN: 1645-5524, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>)

**Рачина Светлана Александровна** — д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ; тел.: (495) 434-53-00; e-mail: svetlana.ratchina@antibiotic.ru (SPIN: 1075-7329, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3329-7846>)