

ISSN 1684-4386

Клиническая
Микробиология и
Антимикробная
Химиотерапия

2009, Том 11, № 2

Межрегиональная ассоциация
по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии
Научно-исследовательский
институт антимикробной
химиотерапии
ГОУ ВПО «СГМА Росздрави»

Учредитель:

Межрегиональная ассоциация
по клинической микробиологии
и антимикробной химиотерапии

Издатель:

ООО «Издательский дом «М-Вести»
www.m-vesti.ru

Журнал зарегистрирован
Комитетом РФ по печати
30.09.1999 г. (№ 019273)
Тираж 2000 экз.

Подписные индексы:

По каталогу «Газеты. Журналы»
агентства «Роспечать»:
82125 – для индивид. подписчиков;
82126 – для организаций.

Адрес для корреспонденции:

125284, г. Москва, а/я 74.
Тел./факс: (495)263-5372,
946-0716

Адрес электронной почты:

cmac@antibiotic.ru

Электронная версия журнала:
www.antibiotic.ru/cmac

Журнал входит в Перечень ведущих
рецензируемых научных журналов
и изданий, в которых должны быть
опубликованы основные научные
результаты диссертаций
на соискание ученой степени
кандидата наук

Присланные в редакцию статьи проходят
рецензирование

Мнение редакции может не совпадать
с точкой зрения авторов публикуемых
материалов

Ответственность за достоверность реклам-
ных публикаций несут рекламодатели

При перепечатке ссылка на журнал
обязательна

© Клиническая микробиология
и антимикробная химиотерапия

Содержание

Методические рекомендации

Нозокомиальная пневмония у взрослых (Национальные
рекомендации) 100

Болезни и возбудители

И.В. Андреева, О.У. Стецюк – Инфекции дыхательных путей:
новый взгляд на старые проблемы 143

Антимикробные препараты

Е.Н. Струкова, М.В. Смирнова, С.Н. Востров,
Ю.А. Портной, А.А. Фирсов – Прогнозирование развития
антибиотикоустойчивости при моделировании клинических
режимов дозирования в динамической системе *in vitro* 152

Антибиотикорезистентность

Е.Л. Рябкова, Н.В. Иванчик, М.В. Сухорукова, А.Г. Щебников,
Г.К. Решедько, Исследовательская группа РОСНЕТ – Резистентность
нозокомиальных штаммов *Escherichia coli* в стационарах России 161

Фармакоэкономика

Ю.Б. Белоусов, А.С. Колбин, О.А. Королева,
Д.Ю. Белоусов, Н.Н. Климко – Клинико-экономическая
целесообразность профилактики инвазивных микозов
позаканазолом в сравнении с флуконазолом и итраконазолом
у пациентов с выраженной нейтропенией 170

Опыт работы

О.В. Молчанова, С.Ш. Сулейманов, Г.Д. Репина – Оптимизация
лечения внебольничной пневмонии в стационаре с учетом
модифицирующих факторов 183

Информация

Краткие правила для авторов 189

ISSN 1684-4386

Clinical
Microbiology and
Antimicrobial
Chemotherapy

2009, Vol. 11, No 2

Journal of:
Interregional Association for Clinical
Microbiology and Antimicrobial
Chemotherapy
Institute of Antimicrobial
Chemotherapy

Publisher:
«Ltd. Publishing House «M-Vesti»
www.m-vesti.ru

Journal is registered by
Russian Committee
on Press and Mass Media
30 September 1999 (No 019273)
Print run 2,000

Corresponding Address:
Journal «Clinical Microbiology
and Antimicrobial Chemotherapy»,
125284, Moscow, Russia, PO Box 74
Tel./Fax: +7 495 263-5372
Email: cmac@antibiotic.ru

Internet address:
www.antibiotic.ru/cmac

Peer reviewed

Opinions expressed do not necessarily
reflect the views of the Editorial Board

The publisher and the Interregional
Association for Clinical Microbiology and
Antimicrobial Chemotherapy disclaim
any responsibility for reliability
of advertisements

All rights reserved

Proper citation is required

Contents

Guidelines

Nosocomial Pneumonia in Adults (National Guidelines) 100

Diseases and Pathogens

I.V. Andreeva, O.U. Stetsiouk – Respiratory Tract Infections:
New View on the Old Problem 143

Antimicrobials

*E.N. Strukova, M.V. Smirnova, S.N. Vostrov,
Yu.A. Portnoy, A.A. Firsov* – Prediction of Development
of Antimicrobial Resistance in *In-vitro* Dynamic Models
of Different Dosage Regimens 152

Antimicrobial Resistance

*E.L. Ryabkova, N.V. Ivanchik, M.V. Sukhorukova, A.G. Schebnikov,
G.K. Reshedko, ROSNET group* – Antimicrobial Resistance
of Nosocomial Strains of *Escherichia coli* in Russian Hospitals 161

Pharmacoeconomics

*Yu.B. Belousov, A.S. Kolbin, O.A. Koroleva,
D.Yu. Belousov, N.N. Klimko* – Clinical and Economical Expediency
of Posaconazole Comparing with Fluconazole
and Itraconazole in Primary Prophylaxis of Systemic Mycoses
in Severe Neutropenic Patients 170

Personal Experience

O.V. Molchanova, S.Sh. Suleymanov, G.D. Repina – Optimizing
the Management of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized
Patients on the Basis of Modifiable Factors 183

Information

Instructions for Authors 189

Главный редактор:
А.И. Синопальников Москва

Исполнительный директор:
Г.Г. Пискунов Москва

Зам главного редактора:
А.В. Дехнич Смоленск

Ответственный секретарь:
А.В. Веселов Смоленск

Редакционная коллегия:
Г.Е. Афиногенов С.-Петербург
А.А. Визель Казань
Н.А. Ефименко Москва
М.Н. Зубков Москва
Л.К. Катосова Москва
Н.Н. Клишко С.-Петербург
Р.С. Козлов Смоленск
Ю.В. Лобзин С.-Петербург
В.В. Малеев Москва
В.А. Насонова Москва
Э.А. Ортенберг Тюмень
В.И. Петров Волгоград
В.В. Покровский Москва
М.Н. Преображенская Москва
В.А. Руднов Екатеринбург
А.М. Савичева С.-Петербург
С.В. Сидоренко Москва
И.С. Тартаковский Москва
А.А. Тотолжан С.-Петербург
А.А. Фирсов Москва
Г.Я. Ценева С.-Петербург
С.Б. Якушин Смоленск

Международный редакционный совет:
П. Аппельбаум Херши, США
Дж. Бартлетт Балтимор, США
И. Березняков Харьков, Украина
Х. Гаррау Барселона, Испания
Н. Дои Ниигата, Япония
Ж. Занель Манитоба, Канада
Э. Каплан Миннеаполис, США
Д. Корналия Верона, Италия
С. Леви Бостон, США
Д. Ливермор Лондон, Великобритания
Т. Мацей Флоренция, Италия
Т. Мацумото Китакуши, Япония
К. Набер Штраубинг, Германия
К. Норд Гудинге, Швеция
А. Родлоф Лейпциг, Германия
Э. Рубинштейн Манитоба, Канада

Редактор номера:
С.М. Кузнецова Москва

Editor-in-Chief:
A.I. Sinopalnikov Moscow

Production Manager:
G.G. Piskunov Moscow

Deputy Editor-in-Chief:
A.V. Dekhnich Smolensk

Editorial Manager:
A.V. Veselov Smolensk

Editorial Board:
G.E. Afinogenov St.-Petersburg
A.A. Vazel Kazan
N.A. Efimenko Moscow
M.N. Zubkov Moscow
L.K. Katosova Moscow
N.N. Klimko St.-Petersburg
R.S. Kozlov Smolensk
Ju.V. Lobzin St.-Petersburg
V.V. Maleev Moscow
V.A. Nasonova Moscow
E.A. Ortenberg Tjumen
V.I. Petrov Volgograd
V.V. Pokrovskiy Moscow
M.N. Preobrazhenskaya Moscow
V.A. Rudnov Ekaterinburg
A.M. Savicheva St.-Petersburg
S.V. Sidorenko Moscow
I.S. Tartakovskiy Moscow
A.A. Totoljan St.-Petersburg
A.A. Firsov Moscow
G.Ya. Tseneva St.-Petersburg
S.B. Yakushin Smolensk

International Advisory Board:
P. Appelbaum Hershey, USA
J. Bartlett Baltimore, USA
I. Bereznyakov Kharkov, Ukraine
J. Garau Barcelona, Spain
N. Doi Niigata, Japan
G. Zhanel Manitoba, Canada
E. Kaplan Minneapolis, USA
G. Cornaglia Verona, Italy
S. Levy Boston, USA
D. Livermore London, UK
T. Mazzei Florence, Italy
T. Matsumoto Kitakyushu, Japan
K. Naber Straubing, Germany
C. Nord Huddinge, Sweden
A. Rodloff Leipzig, Germany
E. Rubinstein Manitoba, Canada

Editor of Issue:
S.M. Kuznetsova Moscow

УДК 616.24-002.363

Нозокомиальная пневмония у взрослых (Национальные рекомендации)

Российское респираторное общество (РРО)
Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов
и реаниматологов»
Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям (РАСХИ)
Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной
химиотерапии (МАКМАХ)
Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов
Российское общество патологоанатомов

Под редакцией:

Академик РАМН, проф. А.Г. Чучалин
Член-корр. РАМН, проф. Б.Р. Гельфанд

Авторский коллектив:

С.Н. Авдеев¹, В.Б. Белобородов², Б.З. Белоцерковский³, Г.М. Галстян⁴, Б.Р. Гельфанд³,
А.В. Дехнич⁵, Н.Н. Климов⁶, Р.С. Козлов⁵, А.Л. Левит⁷, О.Д. Мишнёв⁸, Ю.С. Полушин⁹,
Д.Н. Проценко³, Г.К. Решедько⁵, В.А. Руднов¹⁰, С.В. Сидоренко¹¹, А.И. Синопальников¹²,
А.Г. Чучалин¹, А.И. Щёголев⁸, С.В. Яковлев¹³, А.И. Ярошецкий³

¹ НИИ пульмонологии ФМБА России, Москва

² Кафедра инфекционных болезней Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

³ Кафедра анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей Российского государственного медицинского университета, Москва

⁴ Гематологический научный центр РАМН, Москва

⁵ НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии, Смоленск

⁶ Кафедра клинической микологии, аллергологии и иммунологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, Санкт-Петербург

⁷ Кафедра анестезиологии и реаниматологии ФПК и ПП Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург

⁸ Кафедра патологической анатомии Российского государственного медицинского университета, Москва

⁹ Кафедра анестезиологии и реаниматологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

¹⁰ Кафедра анестезиологии и реанимации Уральской государственной медицинской академии, Екатеринбург

¹¹ Кафедра микробиологии и клинической химиотерапии Российской медицинской академии последипломного образования, Москва

¹² Кафедра пульмонологии Государственного института усовершенствования врачей Министерства обороны Российской Федерации, Москва

¹³ Кафедра госпитальной терапии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова, Москва

Список сокращений

АБП	– антибактериальный препарат	ОРДС	– острый респираторный дистресс-синдром
АБТ	– антибактериальная терапия	ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
АГ	– аминогликозиды	СПИД	– синдром приобретенного иммунодефицита
АМП	– антимикробный препарат	СОМ	– свободно откашливаемая мокрота
БАЛ	– бронхоальвеолярный лаваж	ПРВ	– полирезистентные возбудители
БЛРС	– бета-лактамазы расширенного спектра	ТА	– трахеальный аспират
ВБИ	– внутрибольничные инфекции	ФХ	– фторхинолоны
ГОБ	– грамотрицательные бактерии	ХОБЛ	– хроническая обструктивная болезнь легких
ГКС	– глюкокортикостероиды	ЦС	– цефалоспорины
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт	ЭТА	– эндотрахеальная аспирация
ЗЩ	– «защищенная» щетка	ЭИТ	– эндотрахеальная интубационная трубка
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких	CDC	– Centers for Disease Control and Prevention
ИТ	– интенсивная терапия	EPIC	– European Prevalence of Infection in Intensive Care
КОЕ	– колониеобразующая единица	MRSA	– метициллинорезистентный <i>Staphylococcus aureus</i>
ЛПУ	– лечебно-профилактическое учреждение	NNIS	– National Nosocomial Infections Surveillance
МПК	– минимальная подавляющая концентрация	FiO ₂	– фракция кислорода во вдыхаемом воздухе, %
НВЛ	– неинвазивная вентиляция легких	PaO ₂	– парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, мм рт.ст.
НДП	– нижние дыхательные пути	PaO ₂ /FiO ₂	– респираторный индекс
НИ	– нозокомиальные инфекции	VAP	– НП _{ИВЛ}
НМГ	– низкомолекулярный гепарин		
НП	– нозокомиальная пневмония		
НП _{ИВЛ}	– нозокомиальная пневмония, связанная с проведением искусственной вентиляции легких		
НФГ	– нефракционированный гепарин		
ОДН	– острая дыхательная недостаточность		

Введение

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

В 2006 году в России было зарегистрировано 25852 случая НП, показатель заболеваемости составил 0,8 на 1000 больных. В США в этот же период было зарегистрировано 2 млн больных НП, из которых 88 тыс умерли. В целом в нашей стране за последние 5 лет не произошло позитивных изменений в работе по учету и регистрации НП. Регистрация заболеваемости в большинстве лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) остается на низком уровне, вместе с тем, по данным Роспотребнадзора, НП в России ежегодно переносят до 8% пациентов или 2 млн больных.

В настоящих рекомендациях представлена информация о начальной оценке и ведении взрослых пациентов с НП. Основными движущими силами для разработки данных рекомендаций явились рост резистентности возбудителей НП, приведший к необходимости пересмотра существовавших подходов к выбору эмпирической антибактериальной терапии, а также понимание того, что избыточное применение антимикробных препаратов является одним из главных факторов, способствующих росту резистентности микроорганизмов.

Представленные алгоритмы терапии исходят из наиболее вероятной чувствительности преобладающих возбудителей, и предложенные режимы, как правило, являются достаточными при выборе эмпирической терапии НП. Однако при адаптации данных рекомендаций к конкретному отделению следует учитывать особенности этиологии и резистентности основных возбудителей НП в различных стационарах.

В основу настоящих рекомендаций легли два документа: Рекомендации по диагностике, лечению и профилактике НП, принятые в 2005 году Российским Респираторным Обществом (РРО), Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ) и Федерацией анестезиологов и реаниматологов (ФАР) России [1], и Методические рекомендации по НП в хирургии, принятые Российской ассоциацией специалистов по хирургической инфекции (РАСХИ) в 2003 году [2]. В подготовке настоящих рекомендаций принимали участие специалисты, входящие в 6 Российских медицинских обществ и ассоциаций: РРО, РАСХИ, МАКМАХ, ФАР, Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов и Российское общество патологоанатомов.

Методология

Рекомендации составлены на основе принципов доказательной медицины. Использована оценочная шкала степени доказательности данных GRADE – системы градации и оценки качества рекомендаций (табл. 1) [3].

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

Определение

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

Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ (НП_{ИВЛ}) – пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 ч от момента интубации и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков легочной инфекции на момент интубации. Однако во многих случаях у хирургических больных манифестация НП возможна и в более ранние сроки [1, 2, 4–6].

Классификация

Существует определенная связь между сроком развития НП, наличием предшествующей *антибактериальной терапии* (АБТ), фоновым состоянием пациента, этиологической структурой заболевания и устойчивостью возбудителей к антибиотикам.

В зависимости от срока развития НП принято выделять:

- «раннюю НП», возникающую в течение первых 5 дней с момента госпитализации, для которой характерны возбудители, чувствительные к традиционно используемым *антибактериальным препаратам* (АБП);

- «позднюю НП», развивающуюся не ранее 5 дня госпитализации, которая характеризуется высоким риском наличия полирезистентных бактерий и менее благоприятным прогнозом.

Однако сам по себе срок возникновения НП (в особенности НП_{ИВЛ}) без учёта факторов риска выделения бактерий с высоким уровнем резистентности к антибиотикам имеет ограниченное значение, в силу возможности их участия в этиологии ранней пневмонии, в частности на фоне назначения антибиотиков с целью профилактики или терапии [7–10]. В отечественных ОРИТ излишне широко распространена практика использования АБП с профилактической целью при проведении ИВЛ. В этих условиях этиологическая структура и фено-

Таблица 1. Шкала GRADE – система градации и оценки качества рекомендаций

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

тип резистентности бактерий – возбудителей «ранней» НП_{ИВЛ} приближается к «поздней НП» [10]. Определенные затруднения вызывает и отсутствие единого подхода к временному разграничению: срок, отделяющий «раннюю» пневмонию от «поздней», лежит в диапазоне 4–7 дней. Таким образом, выделение ранней пневмонии имеет смысл лишь для крайне узкой субпопуляции пациентов, не получавших АБП.

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

Факторы риска выделения возбудителей НП с множественной устойчивостью к АБП [5, 6, 9–14]:

- АБТ в предшествующие 90 дней;
- НП, развившаяся через 5 суток и более от момента госпитализации;
- высокая распространенность антимикробной резистентности у основных возбудителей в конкретных отделениях стационаров;
- острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС);
- госпитализация в течение 2 и более дней в предшествующие 90 дней;
- пребывание в домах длительного ухода (домах престарелых, инвалидов и др.);
- хронический диализ в течение предшествующих 30 дней;
- наличие члена семьи с заболеванием, вызванным *полирезистентными возбудителями* (ПРВ);
- наличие иммунодефицитного состояния и/или иммуносупрессивная терапия.

В этой связи оправдано подразделение «ранней» пневмонии на две группы:

- НП у лиц без факторов риска ПРВ;
- НП у лиц с наличием факторов риска ПРВ.

Эпидемиология нозокомиальной пневмонии, связанной с ИВЛ

Одним из компонентов, характеризующих «индекс здоровья нации», является уровень инфекционной заболеваемости в стране, в т.ч. заболеваемости *нозокомиальной инфекцией* (НИ). Заболеваемость НИ в определенной степени отражает качество оказываемой медицинской помощи населению и является одной из значимых составляющих экономического ущерба в практическом здравоохранении.

Проблемы НИ и инфекционного контроля в ЛПУ в целом и в ОРИТ в частности являются приоритетными в здравоохранении, поскольку:

- смертность от НИ выходит на первое место в стационарах;

- инфекции, развившиеся в стационарах, значительно увеличивают стоимость и длительность лечения;

- потеря трудоспособности в результате НИ наносит экономический ущерб больному и его семье.

Эпидемиологическое наблюдение является одним из ключевых компонентов инфекционного контроля. Эпидемиологическое наблюдение – это систематический сбор информации по специальной программе о результатах диагностики и лечения пациентов (определенной их группы, в конкретном стационаре или отделении) и факторах, влияющих на исход лечения, а также анализ полученных данных и обеспечение информацией заинтересованных лиц (администрации ЛПУ) для принятия решения о мерах улучшения качества медицинской помощи. Профилактика НИ является одним из важнейших разделов программы инфекционного контроля. Однако существующий до сих пор в Российской Федерации способ организации профилактики, основанный на внешнем контроле и на устаревших нормативных документах, не обеспечивает достаточную эффективность воздействия [15].

Распространенности НИ в ОРИТ способствуют тяжесть состояния больных, пожилой возраст и наличие сопутствующих заболеваний, агрессивность и техногенность ИТ, профиль больницы и ОРИТ, характер оборудования и расходного материала, политика применения АМП и резистентность микроорганизмов [16–21].

НИ составляют 44% от всех инфекций в ОРИТ, а у 18,9% они развиваются в ходе интенсивной терапии. Риск развития инфекционных осложнений повышается до 60% при длительности госпитализации более 5 дней [20, 22, 23]. Эпидемиология НИ в ОРИТ была изучена в мультицентровых исследованиях: ЕРИС I [17, 24] и ЕРИС II [25]. Среди факторов риска развития НИ в ОРИТ называют: длительность ИВЛ, реинтубацию, профилактическое применение антибиотиков, тяжесть состояния больного, сопутствующие заболевания дыхательной системы, ожоги, нейрохирургические и кардиохирургические операции, травму, острый респираторный дистресс-синдром, миоплегию, энтеральное питание и др. [26–30].

НП занимает третье место в структуре всех госпитальных инфекционных осложнений после инфекции мягких тканей и мочевыводящих путей, составляя 15–18% [2, 31]. Уже в 50-х годах XX века пневмония, вызванная грамотрицательными бактериями, рассматривалась в качестве основной причины смерти в стационарах [20]. Этому способствовало расширение использования ИВЛ и анти-

биотиков [29, 31]. Несмотря на развитие систем инфекционного контроля, НП и сейчас остается наиболее частой инфекцией в ОРИТ. В США НП стоит на втором месте среди госпитальных инфекций [31, 32]. Это осложнение развивается у 0,5–0,8% госпитализированных больных, а в ОРИТ в 10–15 раз чаще (9–24% при ИВЛ более 48 ч). Высокая летальность определяет ее медицинское значение: 10–25% вне ОРИТ и 25–70% в ОРИТ [33, 34]. НП значительно ухудшает течение заболевания, увеличивает летальность, длительность госпитализации и стоимость лечения [13, 35, 36]. Особенно остро проблема стоит в ОРИТ хирургического профиля [28, 37].

Удельный вес НП_{ИВЛ} составляет от 16,8 до 68% в структуре госпитальной пневмонии [2, 18, 36, 38–40]. Многоцентровое Европейское исследование, проведенное в 1995 году, показало, что НП_{ИВЛ} являлось наиболее часто встречаемой НИ у больных, требующих ИВЛ [24]. Частота НП_{ИВЛ} варьировала от 6 до 30 случаев на 100 больных или 15 на 1000 дней ИВЛ [17, 31, 32]. Аналогичные данные приводят J. Chastre и J. Fagon, которые указывают, что риск развития НП_{ИВЛ} составляет 8–27% или 5–10 случаев на 1000 дней ИВЛ [41]. Результаты изучения НИ в 207 больницах Великобритании показали, что у 28% при проведении ИВЛ развивается НП_{ИВЛ} [38]. Многоцентровое исследование 2006 г., касающееся 28 ОРИТ в США и Канаде, показало наличие НП_{ИВЛ} у 20% больных при ИВЛ [42]. Наиболее часто НП_{ИВЛ} развивается у больных хирургического профиля – у 22% при ИВЛ более двух суток [37].

Доказательством важности проблемы НП_{ИВЛ} может служить тот факт, что за последние 8 лет было опубликовано около 300 обзоров, касающихся этой темы [26]. По объему исследований это сопоставимо с проблемой сепсиса и синдрома острого легочного повреждения [43]. Такое количество работ, на наш взгляд, связано с отсутствием единого мнения по вопросам идентификации, предотвращения и интенсивной терапии НП_{ИВЛ}, о чем свидетельствуют данные Европейского аудита [21].

Данные, касающиеся влияния НП_{ИВЛ} на исходы, атрибутивную летальность, меры профилактики, опубликованные в многочисленных исследованиях, часто отличаются друг от друга. Это связано с разным дизайном исследований: особенностями национальной системы здравоохранения, типом больницы и ОРИТ, тяжестью состояния больных [22, 29, 30, 36, 39, 40, 42, 43].

Развитие НП_{ИВЛ} значительно ухудшает исходы лечения. Летальность при НП_{ИВЛ} у больных на ИВЛ в 1995 году составляла 24–71% [13, 33, 35]. Из 7

исследований в 5 было показано достоверное увеличение атрибутивной летальности при НП_{ИВЛ} [34, 44]. Улучшение диагностики, совершенствование антимикробной терапии не привело к существенному снижению летальности в настоящее время. Так, по данным Руководства по лечению НП в Великобритании, опубликованного в 2008 году, летальность при НП_{ИВЛ} составляет 24–50% и увеличивается при наличии полирезистентной микрофлоры до 76% [45].

Распространенность НП_{ИВЛ} в конкретном ОРИТ рассчитывается по формуле, предложенной Центром по контролю заболеваемости США: количество случаев НП_{ИВЛ}, умноженное на 1000 и деленное на общее количество дней ИВЛ [46]. Распространенность НП_{ИВЛ} можно оценить только при унификации критериев диагностики, одинаковых для всех ОРИТ. При сравнении полученных результатов необходимо учитывать специфику ЛПУ и ОРИТ. Эти определения должны быть недвусмысленны, высоко чувствительны и специфичны, воспроизводимы и соответственно надежны [5, 15, 47]. Такой подход был использован немецкими исследователями, изучавшими НИ в 227 ОРИТ в течение 5 лет [19]. Унифицированные подходы к диагностике НП_{ИВЛ} были созданы в Канаде [42].

Наиболее проверенными на практике являются определения, разработанные Программой нозокомиальных инфекций (Hospital Infections Program) Центров США по контролю и профилактике заболеваний (CDC) для Национальной программы эпидемиологического наблюдения за ВБИ (США) – National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) [46].

Создание первого на основе доказательной медицины руководства по НП_{ИВЛ} (Guidelines for management of hospital-acquired pneumonia in the UK) было стимулировано Департаментом здравоохранения Великобритании. В нем были использованы данные из 10 руководств, подготовленных на основе мнения экспертов, использовано 6592 цитаты и 743 статьи [45].

Очевидно, что существует необходимость адаптации предложенных критериев регистрации НП_{ИВЛ} для стационаров нашей страны с учетом вида ЛПУ и ОРИТ, характера основного заболевания и тяжести состояния больных.

Факторы риска развития нозокомиальной пневмонии

Выделяют множество причин, которые определяют высокую частоту развития нозокомиальной инфекции нижних дыхательных путей [7, 9, 11, 13, 28, 29]:

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

Наиболее значимые факторы риска развития НП характеризуются таким показателем как ОР (табл. 2).

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

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

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

Таблица 2. Наиболее значимые факторы риска развития НП

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

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

Патогенез нозокомиальной пневмонии

Возникновение инфекционного процесса в легких в период госпитализации следует рассматривать как результат нарушения баланса между факторами противoinфекционной защиты и факторами, связанными с основным заболеванием или лечением, способствующими попаданию в дыхательные пути значительного количества потенциально патогенных микроорганизмов. Таким образом, обязательным условием развития НП является преодоление механизмов антимикробной защиты, включающих кашель, мукоцилиарный клиренс, местный иммунитет и др. (рис.1) [11, 48–51].

Выделяют два источника инфицирования *нижних дыхательных путей* (НДП) – экзогенный и эндогенный.

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

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

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

Колонизация ротоглотки *Streptococcus pneumoniae*, анаэробами, реже *Haemophilus influenzae* характерна для многих здоровых людей. Между тем, колонизация ротоглотки *грамотрицательными бактериями* (ГОб), и прежде всего *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., в норме встречается крайне редко. Вероятность орофарингеальной колонизации *P. aeruginosa* и энтеробактериями возрастает по мере увеличения длительности пребывания в стационаре и (или) увеличения степени тяжести заболевания. При этом риск развития НП у пациентов с колонизацией верхних дыхательных путей ГОб возрастает почти в 10 раз по сравнению с лицами без заселения ротоглотки данными микроорганизмами [52–54].

Частота аспирации существенно возрастает при нарушении сознания, расстройствах глотания, снижении рвотного рефлекса, замедлении



Рис. 1. Схема патогенеза НП

опорожнения желудка, угнетении двигательной активности ЖКТ. Опасность аспирации секрета ротоглотки увеличивается у пациентов, которым проводят ИВЛ, в силу наличия *эндотрахеальной интубационной трубки (ЭИТ)*, препятствующей спонтанной экспекторации мокроты и акту глотания. Бактериальная колонизация ротоглотки при ИВЛ увеличивает риск развития пневмонии из-за возможности миграции бактерий вокруг манжеты интубационной трубки. Кроме того, присутствие ЭИТ в трахее повреждает локальные механизмы антимикробной защиты, усиливает адгезию бактерий к эпителию, а значит и колонизацию НДП. Формированию и поддержанию колонизации трахеобронхиального дерева способствует образование биоплёнок на поверхности ЭИТ. Образование биоплёнок характерно для бактерий, обладающих адгезинами, обеспечивающими прикрепление к пластиковым поверхностям и белкам внеклеточного матрикса. В составе биоплёнок бактерии, подвергнутые воздействию факторов резистентности хозяина и АБП. Полагают, что в процессе ИВЛ под действием воздушного потока бактерии могут разноситься в интактные отделы лёгких [55].

Важную роль в патогенезе НП играет транслокация условно-патогенных бактерий из ЖКТ. Значительное число бактерий, обитающих в ЖКТ здорового человека, как анаэробов, так и аэробов

поддерживают адекватную моторную, секреторную и метаболическую функции ЖКТ. Именно анаэробная часть кишечной микрофлоры обеспечивает колонизационную резистентность и подавляет рост потенциально патогенной аэробной бактериальной микрофлоры. Однако при многих тяжёлых хронических заболеваниях и критических состояниях развивается ишемия кишечной стенки и нарушается моторная, секреторная и барьерная функции кишечника. Происходит ретроградное заселение кишечной микрофлорой верхних отделов ЖКТ, а также из-за нарушения барьерной функции энтероцитов – транслокация бактерий и их токсинов в порталный и системный кровотоки [56, 57].

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

Экзогенные источники. К экзогенным источникам инфицирования легких относят объекты внешней среды, прямо или опосредованно соприкасающиеся с дыхательными путями больного. Это воздух,

ингалируемые медицинские газы, оборудование для проведения ИВЛ (эндотрахеальные и трахеостомические трубки, респираторы, дыхательные контуры, катетеры для санации трахеобронхиального дерева, бронхоскопы), а также микрофлора других пациентов и медицинского персонала.

Диагностика нозокомиальной пневмонии

Клиническая картина НП характеризуется появлением свежих очагово-инфильтративных изменений на рентгенограмме грудной клетки в сочетании с такими признаками инфекционного заболевания как лихорадка, выделения гнойной мокроты и (или) лейкоцитоз.

К числу формализованных диагностических критериев НП следует отнести:

- 1) появление на рентгенограмме свежих очагово-инфильтративных изменений в легких;
- 2) два из приведенных ниже признаков:
 - лихорадка $>38,3$ °C;
 - бронхиальная гиперсекреция;
 - $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <240$.
- 3) два из приведенных ниже признаков:
 - кашель, тахипноэ, локально выслушиваемые инспираторная крепитация, влажные хрипы, бронхиальное дыхание;
 - лейкопения ($<4,0 \times 10^9/\text{л}$) или лейкоцитоз ($>12,0 \times 10^9/\text{л}$), палочкоядерный сдвиг ($>10\%$);
 - гнойная мокрота/бронхиальный секрет (>25 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при малом увеличении – $\times 100$).

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

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

Лучевая диагностика нозокомиальной пневмонии

Рентгенография грудной клетки в передне-задней и боковой проекциях является обязательной составляющей клинического обследования у больных с подозрением на пневмонию. В большинстве случаев полученных при этом данных достаточно для выявления изменений в легких, определения их характеристик (очаговые, инфильтративные изменения), оценки их объема и выявления осложнений (полостей распада, абсцессов, плеврита и т. д.). При этом следует иметь в виду, что примерно у 10% пациентов с пневмонией патологических изменений на рентгенограммах грудной клетки не выявляется, а у пациентов с иммунодефицитом различного генеза этот показатель может достигать 20–30%.

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

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

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

- больным с высоким клиническим подозрением на наличие легочной инфекции при отсутствии изменений на рентгенограмме; особенно у больных с иммунодефицитом (ВИЧ-инфицированные и онкологические больные, получающие иммуносупрессивную и цитостатическую терапию; пациенты со сниженным гуморальным иммунитетом: при миеломе, хроническом лимфолейкозе, болезни «трансплантат против хозяина»; пациенты с сахарным диабетом, алкоголики);
- у больных, находящихся на ИВЛ (поскольку диагностическая информация на передне-задней рентгенограмме оказывается недостаточной для выявления изменений в нижних отделах легких).

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

Рентгенологическая картина НП достаточно разнородна. Большая часть нозокомиальных инфекций вызывает появление фокусов бронхопневмонической инфильтрации – пятнистых очагов уплотнения легочной ткани. Учитывая это, альтернативным диагнозом НП может быть аспирационная пневмония, особенно если она двусторонняя и локализуется в задних отделах легких. Другой рентгенологической картиной может быть долевая или сегментарная инфильтрация (плевропневмонический тип) с видимыми на этом фоне просветами бронхов, отграниченная междолевой плеврой. Подобная рентгенологическая картина характерна также для внебольничных пневмоний, в частности вызванных *S. pneumoniae* и *Mycoplasma pneumoniae*.

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

Динамический рентгенологический или КТ-контроль позволяет оценивать изменения в легочной ткани на фоне проводимой терапии. При оценке повторных исследований, особенно в начальные сроки, очень важно акцентировать внимание на появлении свежих фокусов уплотнения легочной ткани, даже выраженных в минимальной степени, что свидетельствует о прогрессировании заболе-

вания и недостаточной эффективности проводимой антибактериальной терапии. Напротив, уже в ранние сроки лечения обособление фокусов инфильтрации, их подчеркнутые контуры даже при сохранении их размеров свидетельствуют о ее эффективности. Появление полостей распада в ранее определявшихся фокусах воспалительной инфильтрации при сохранении их размеров является естественным отражением патоморфологических изменений, обусловленных характером микрофлоры и не должно расцениваться как проявление прогрессирования заболевания. При массивной долевой плевропневмонии восстановление воздушности легочной ткани может имитировать на рентгенограммах появление полостей распада, что легко разграничивается при проведении компьютерной томографии.

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

Компьютерная томография благодаря высокому разрешению контраста и отсутствию проекционных наслоений является наиболее чувствительным методом оценки состояния легочной паренхимы. Стандартом для исследования легких является спиральная компьютерная томография. Она позволяет выявить и количественно оценить воспалительные, в том числе и скрытые легочные поражения, полостные изменения, бронхоэктазы, уточнить локализацию поражений перед выполнением бронхоальвеолярного лаважа, биопсией легкого, дифференцировать легочные изменения от плевральных изменений.

У всех пациентов необходимо **определение газов в артериальной крови** и/или **проведение пульсоксиметрии** с оценкой сатурации (SaO₂).

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

Микробиологическая диагностика

Важнейшим этапом диагностического поиска является установление этиологического диагноза НП. Программа микробиологической диагностики включает исследование биологического материала из дыхательных путей, крови и плевральной жидкости.

Таблица 3. Расчёт баллов по клинической шкале оценки инфекции лёгких (CPIS или шкала Pugin) [58]

Показатель	Число баллов
Температура	
≥36,5 °С или ≤ 38,4°С	0
≥38,5 °С или ≤ 38,9°С	1
≥39,0 °С или ≤ 36,0°С	2
Число лейкоцитов крови (в мм ³)	
≥4000 или ≤11000	0
<4000 или >11000	1 + 1 (при наличии юных форм)
Трахеальный секрет	
Отсутствие трахеального секрета	0
Наличие негнойного трахеального секрета	1
Наличие гнойного трахеального секрета	2
Оксигенация (РаО ₂ /FiО ₂ , мм рт. ст.)	
>240 или наличие ОРДС (диагноз ОРДС ставится при соотношении РаО ₂ /FiО ₂ ≤200 или при давлении заклинивания в лёгочной 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
Отсутствие рентгенографического прогрессирования в лёгких	0
Рентгенографическое прогрессирование (после исключения ОРДС и застойной сердечной недостаточности)	2
Культуральное исследование трахеального аспирата	
Малое количество патогенных (преобладающих) бактерий или отсутствие их роста	0
Умеренное или значительное количество патогенных (преобладающих) бактерий	1 + 1 (при наличии аналогичных бактерий при окраске по Граму)
Общая сумма	

Микробиологическое исследование **крови** является необходимым при обследовании пациента с подозрением на НП. До начала АБТ целесообразно произвести забор 2 образцов венозной крови из 2 разных вен (предпочтительно в специальные флаконы для крови). При этом следует строго соблюдать правила асептики и обрабатывать место забора 70% этиловым спиртом, затем 1–2% раствором йода.

Пункцию вены следует проводить только после полного высыхания антисептика, причем нельзя пальпировать ее после дезинфекции кожи. У взрослых пациентов необходимо отбирать не менее 20 мл крови на каждый образец, так как это приводит к существенному повышению частоты положительных результатов. К сожалению, чувствительность этого метода не превышает 25%, а специфичность ограничивается большой вероятностью того, что у госпитализированных пациентов (особенно тяжелобольных) могут иметь место многочисленные источники бактериемии. Соответственно микроорганизмы, выделенные из крови, могут рассматриваться как возбудители НП лишь в тех случаях, если аналогичную микробиологическую «находку» удастся обнаружить и при исследовании образцов из НОДП.

Микробиологическое исследование образцов клинического материала из НОДП должно проводиться у всех пациентов с НП.

Несмотря на то, что диагностическая ценность исследования **свободно откашливаемой мокроты** (СОМ) – микроскопия окрашенных по Граму мазков, культуральное исследование – у пациентов без ИВЛ ограничена, данный вид биологического материала является основным в микробиологических лабораториях.

Обязательной является оценка пригодности образца мокроты до проведения культурального исследования. Мокрота считается удовлетворительной по качеству, если при микроскопии окрашенного по Граму мазка с увеличением ×100 обнаруживается >25 нейтрофилов и <10 эпителиальных клеток в поле зрения.

Значение культурального исследования мокроты также состоит и в выявлении резистентных штаммов вероятных возбудителей НП. Следует помнить, что даже при выделении из мокроты микроорганизмов могут возникнуть сложности в правильной интерпретации результата исследования. С целью разграничения колонизации от инфекции следует проводить критическую оценку значимости выделенных микроорганизмов, так как образцы мокроты часто контаминированы микрофлорой, колонизирующей ротоглотку и верхние дыхательные пути у госпитализированных пациентов.

Трахеальный аспират (ТА) также обладает недостатками, аналогичными свободно откашливаемой мокротой. Однако его ценность существенно возрастает при проведении совместного анализа данных микроскопии после окраски по Граму (наличие полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов, эпителиоцитов, микроорганизмов) и культурального исследования (рост микроорганизмов, которые присутствовали в мазке). Было показано, что правильная интерпретация результатов микроскопии ТА приводила к снижению неадекватного выбора эмпирической АБТ.

У интубированных пациентов с подозрением на НП наиболее доступным способом получения материала для микробиологического исследования является **эндотрахеальная аспирация** (ЭТА). Подобно исследованию мокроты у неинтубированных пациентов ЭТА характеризуется ограниченной диагностической ценностью: при чувствительности, достигающей 38–82%, специфичность метода не превышает 72–85%. В этой связи основное значение микробиологического исследования ЭТА состоит в исключении определенных видов возбудителей НП при отрицательных результатах исследования. Так, отсутствие *Pseudomonas* spp. в материале, полученном при ЭТА, указывает на крайне низкую вероятность синегнойной этиологии заболевания. При количественной оценке диагностически значимыми является титры микробных тел $\geq 10^5$ КОЕ/мл.

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

При исследовании образца, полученного при проведении **бронхоальвеолярного лаважа** (БАЛ), можно судить о микробной обсемененности большого числа альвеол (10^6). Чувствительность и специфичность исследования образца БАЛ при титре микробных тел $>10^4$ КОЕ составляют 63–100% и 66–96% соответственно.

Определённой популярностью пользуется метод взятия материала из бронхов с помощью «**защищенной**» **щётки** (ЗЩ), которая предотвращает контаминацию микрофлорой верхних дыхательных путей. Данный метод заключается в использовании «защищенного» катетера-щетки, который выдвигается примерно на 3 см от конца бронхоскопа в нужный субсегментарный отдел бронхиального дерева. Если при этом визуализируется гнойный секрет, то щетка проворачивается в нем несколько раз; после взятия материала щетка втягивается во внутреннюю канюлю, та – в наружную, после чего катетер извлекается из внутреннего канала бронхоскопа. После очистки канюли 70% раство-

ром этилового спирта она отрезается стерильными ножницами, помещается во флакон, содержащий 1,0 мл транспортной среды, и максимально быстро доставляется в микробиологическую лабораторию. Диагностически значимым уровнем микробной обсемененности, разделяющим колонизацию и инфекцию, является титр $\geq 10^3$ КОЕ/мл. При этом чувствительность и специфичность метода достигают 58–86% и 71–100% соответственно.

Очевидно, что роль и место неинвазивных (мок-рота, ЭТА) и инвазивных (ЗЩ, БАЛ) диагностических методов должны определяться исходя из клинической целесообразности их применения и доступности. «Конечной точкой», определяющей диагностическую ценность неинвазивных и инвазивных методов, сравнительная характеристика которых представлена в табл. 4, являются результаты лечения. В этой связи важно подчеркнуть, что в настоящее время только в одном рандомизированном исследовании получены некоторые доказательства преимуществ использования инвазивных диагностических методов (ЗЩ и БАЛ) по сравнению с неинвазивной тактикой ведения пациентов.

Метаанализ 4 рандомизированных контролируемых исследований, включавший 628 пациентов, в которых проводилась оценка инвазивных методов диагностики НП_{ивл}, показал отсутствие их влияния на летальность, однако приводило к снижению частоты назначения АМП.

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

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

Рекомендации

1. Микроскопия окрашенного по Граму мазка свободно откашливаемой мокроты или ТА может быть использована для выбора эмпирической АБТ и повышения диагностической ценности шкалы CPIS (степень доказательности В).

Таблица 4. Краткая характеристика методов получения клинического материала для микробиологического исследования при НП

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

- Наличие нового и прогрессирующего инфильтрата на рентгенограмме органов грудной клетки в сочетании с 2 из 3 клинических признаков (температура > 38 °С, лейкоцитоз/лейкопения, гнойное отделяемое из дыхательных путей) являются наиболее точными клиническими критериями для начала эмпирической АБТ (степень доказательности В).
- Повторный анализ для решения о необходимости проведения АБТ проводится на основании клинической оценки (в динамике) и результатов количественного исследования материала из НДП на 3-й день терапии (или раньше, по решению лечащего врача) (степень доказательности В).
- Оценка по модифицированной шкале CPIS ≤ 6 является объективным критерием для отбора группы пациентов с низким риском наличия бактериальной НП, однако требует дополнительного подтверждения для пациентов с НП_{ивл} (степень доказательности В).
- Количественное культуральное исследование следует проводить при исследовании образцов, полученных при ЭТА, БАЛ или ЗЩ, причём каждый из этих методов имеет определённый диагностический порог, преимущества и недостатки. Выбор конкретного метода зависит от доступности, стоимости метода и локальной экспертизы (степень доказательности В).

Этиология НП

НП может вызываться различными возбудителями (табл. 5 и 6) и иметь полимикробный

характер. НП и НП_{ивл} наиболее часто вызываются аэробными грам(-) микроорганизмами, такими как *P. aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* и *Acinetobacter* spp. Достаточно часто при НП выделяются грам(+) бактерии, включая метициллинорезистентные штаммы *Staphylococcus aureus* (MRSA).

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

НП, вызванная анаэробами, может быть следствием аспирации у неинтубированных пациентов, однако редко встречается у пациентов с НП_{ивл}.

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

Роль *Legionella pneumophila* как возбудителя НП более высока у пациентов с иммунодефицитными состояниями, в частности после трансплантации органов.

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

Следует подчеркнуть, что выделение некоторых микроорганизмов из мокроты или трахеального аспирата скорее свидетельствует о колонизации

Таблица 5. Этиологическая структура НП

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

материала, чем об их этиологической значимости. К микроорганизмам, которые не имеют этиологической значимости при НП у пациентов без иммунодефицитных состояний, относятся *Streptococcus*

viridans, *Enterococcus* spp., коагулазанегативные стафилококки, *Neisseria* spp., грибы.

Таблица 6. «Факторы риска» и преобладающие возбудители НП

Клинические ситуации	Микроорганизмы
Интубация	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Acinetobacter</i> spp.
Предшествующая АБТ	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> MRSA <i>Klebsiella</i> spp., <i>E. coli</i> (БЛРС+) <i>Acinetobacter</i> spp.
Аспирация	Анаэробы

Выводы

1. Чаще всего НП имеет полимикробную этиологию и вызывается бактериями (степень доказательности А).

2. Большинство случаев НП вызываются аэробными грам(-) бактериями (*P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *Acinetobacter* spp.) и грам(+) кокками (*S. aureus*) (степень доказательности А).

3. Анаэробы, легионеллы, вирусы и грибы являются редкими возбудителями НП (степень доказательности В).

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

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

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

Чувствительность к антибиотикам основных возбудителей НП

При выборе АМП для эмпирической АБТ НП клиницисты должны ориентироваться на локальные данные по резистентности возбудителей в тех отделениях лечебного учреждения, где находятся пациенты с НП. Это обусловлено значительными вариациями преобладающих возбудителей и их чувствительности к антибиотикам в зависимости от профиля отделения.

Важным является периодическое обновление этих данных, так как резистентность к АМП может

изменяться со временем в зависимости от структуры и частоты их использования.

Вследствие наличия значительных вариаций в профилях резистентности не только в регионе, но и в пределах города, использование данных многоцентровых исследований резистентности основных возбудителей НП представляется нецелесообразным.

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

У представителей семейства *Enterobacteriaceae* следует знать о возможном развитии резистентности к следующим АМП:

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

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

P. aeruginosa. Данный микроорганизм, обладая природной устойчивостью ко многим АМП, способен к выработке резистентности и ко всем имеющимся в клинической практике АМП, причём у 30–50% пациентов она развивается при проведении монотерапии.

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

- цефалоспорином III–IV поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидиму, цефепиму, цефоперазону, причём рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП);
- карбапенемам с антисинегнойной активностью (меропенему, имипенему, дорипенему, причём рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП);
- фторхинолонам с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацину, левофлоксацину);
- аминогликозидам (гентамицину, амикацину, причём рекомендуется определять чувствительность к каждому из этих АМП);
- полимиксином В и Е.

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

Для проведения адекватной терапии НП, вызванной *Acinetobacter* spp., следует знать о возможном развитии резистентности к:

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

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

S. aureus. Наиболее значимой проблемой у *S. aureus* является резистентность к метициллину, сопровождающаяся устойчивостью и ко всем бета-лактамам. В отношении подобных штаммов гарантированной активностью обладают ванкомицин и линезолид, причём до сих пор в России нет сообщений о выделении ванкомицино- или линезолидорезистентных штаммов *S. aureus*.

Антимикробная терапия нозокомиальной инфекции

Выделяют эмпирическую и целенаправленную (этиотропную) антимикробную терапию НП. У большинства пациентов начинают с эмпирической терапии, а после идентификации возбудителя лечение корректируют с учетом чувствительности к антимикробным препаратам.

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

- 1) обеспечение адекватной антимикробной терапии;
- 2) сокращение нерационального и избыточного применения антимикробных препаратов у данной категории пациентов.

Для выполнения первого из указанных правил необходимо своевременное выявление пациентов с НП и незамедлительное назначение им эмпи-

рической антимикробной терапии, которая предположительно должна быть эффективной в данной клинической ситуации на основании сведений о наиболее вероятных возбудителях инфекции и локальных данных об уровне их антибиотикорезистентности.

На сегодняшний день является несомненным, что ключевым моментом, во многом определяющим исход лечения пациента с НП, является незамедлительное назначение адекватной эмпирической антимикробной терапии. Результаты многочисленных клинических исследований достоверно свидетельствуют, что при неадекватном выборе стартового режима антибактериальной терапии его коррекция в процессе лечения уже не может оказать существенное влияние на показатели летальности у пациентов с НП.

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

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

Основными условиями выбора адекватной эмпирической терапии являются:

- 1) широкий спектр активности препаратов в отношении наиболее актуальных возбудителей с учетом данных исследования чувствительности локальной микрофлоры;
- 2) длительность госпитализации до момента возникновения НП (ранняя и поздняя);
- 3) учет наличия факторов риска полирезистентных возбудителей.

Например, при наличии факторов риска синегнойной инфекции режимы антимикробной терапии должны включать препараты с антисинегнойной активностью с учетом локальных особенностей чувствительности *P. aeruginosa* к антибиотикам (цефтазидим, цефепим, цефоперазон/сульбактам, меропенем, дорипенем, имипенем, пиперациллин/

тазобактам, ципрофлоксацин, левофлоксацин). При наличии факторов риска инфекции, вызванной стафилококками, особенно резистентными к метициллину/оксациллину (MRSA), необходимо к режиму терапии присоединять препараты, активные в отношении резистентных грамположительных возбудителей (линезолид, ванкомицин); при этом альтернативные препараты (рифампицин, ципрофлоксацин, левофлоксацин) следует применять только при документированной чувствительности к ним, по данным локального мониторинга, предпочтительно комбинированное их применение.

Эмпирическая терапия

Адекватная эмпирическая антимикробная терапия является необходимым условием, приводящим к снижению летальности, сокращению продолжительности лечения в ОРИТ и ЛПУ и затрат, связанных с лечением.

Адекватная эмпирическая антимикробная терапия должна быть начата в максимально ранние сроки после подтверждения диагноза НП и получения материала (мокрота, БАЛ, кровь и др.) для микробиологического исследования.

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

При ранних НП у пациентов, не получавших антибактериальную терапию/профилактику и не имеющих факторов риска резистентных возбу-

дителей, этиологическая структура заболевания близка к внебольничным пневмониям, при этом полирезистентные возбудители маловероятны. Поэтому у таких пациентов оправдано назначение антибактериальных препаратов без антисинегной активности или анти-MRSA активности: антистрептококковых цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон) или фторхинолонов (офлоксацин, моксифлоксацин, левофлоксацин). В качестве альтернативы могут быть использованы пиперациллин/тазобактам или карбапенем без антисинегной активности – эртапенем.

Этиологическая структура поздней НП (а также пневмонии у больных, получавших ранее антибактериальные препараты с лечебной или профилактической целью или имеющих другие факторы риска устойчивых микроорганизмов) и чувствительность возбудителей менее предсказуемы. Предполагаемые режимы антибактериальной терапии должны обладать антисинегной и антистафилококковой активностью, а также действовать на штаммы энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы расширенного спектра. Понятно, что наиболее надежным режимом эмпирической терапии будет применение карбапенемов в комбинации с линезолидом или ванкомицином, однако такие рекомендации во всех случаях мало осуществимы на практике из-за высокой стоимости этих препаратов. По всей видимости, назначение в качестве стартовой терапии антисинегнойных карбапенемов (меропенем, дорипенем или имипенем) в сочетании с препаратами, активными против MRSA (линезолид, ванкомицин), оправдано в особо тяжелых случаях НП_{пвл} у больных, находящихся в критическом состоянии в результате развития полиорганной недостаточности или септического шока. Кроме

Таблица 7. Эмпирическая антибактериальная терапия ранней НП (≤ 4 дней) любой степени тяжести у пациентов без факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Цефалоспорин III поколения без антисинегной активности (цефтриаксон, цефотаксим)
<i>Haemophilus influenzae</i>	
<i>Staphylococcus aureus</i> *	ИЛИ
Энтеробактерии:	фторхинолон
– <i>Escherichia coli</i>	(левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин)
– <i>Klebsiella pneumoniae</i>	ИЛИ
– <i>Enterobacter</i> spp.	пиперациллин/тазобактам
– <i>Proteus</i> spp.	ИЛИ
– <i>Serratia marcescens</i>	карбапенем без антисинегной активности (эртапенем)

Примечание. * при высокой частоте MRSA в отделении необходимо рассмотреть вопрос о дополнительном назначении линезолида или ванкомицина

Таблица 8. Эмпирическая антибактериальная терапия поздней (≥ 5 дней) НП любой степени тяжести или НП у пациентов с факторами риска инфицирования полирезистентными возбудителями

Предполагаемые возбудители	Рекомендуемые препараты ¹
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Enterobacteriaceae</i> (БЛРС ⁺) ² <i>Acinetobacter</i> spp. ³	Карбапенем с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем) ИЛИ ингибиторозащищенный бета-лактам с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам) ИЛИ цефалоспорин III–IV поколения с антисинегнойной активностью (цефепим, цефтазидим) ⁴ ПЛЮС
MRSA ⁵	(при наличии факторов риска MRSA) Линезолид ИЛИ ванкомицин ПЛЮС (при наличии факторов риска полирезистентных грамотрицательных возбудителей) Фторхинолоны с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин) или аминогликозиды (амикацин, нетилмицин) ⁴

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

² при наличии БЛРС-продуцирующих энтеробактерий препаратами выбора являются карбапенемы и цефоперазон/сульбактам;

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

⁴ только при условии благоприятной локальной ситуации с чувствительностью возбудителей к этим препаратам;

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

того, назначение карбапенемов с (или без) линезолидом/ванкомицином должно обсуждаться во всех случаях неэффективности стартового эмпирического режима терапии с применением адекватных антибиотиков.

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

Оригинальные и генерические препараты

Все имеющиеся доказательные данные по эффективности и безопасности антимикробной терапии нозокомиальных пневмоний были получены при исследовании оригинальных препаратов. До настоящего времени число публикаций о результатах адекватно спланированных и качественно проведенных исследований, подтверждающих сопоставимую клиническую и микробиологическую эффективность оригинальных и генерических препаратов, ограничено. В связи с этим при выборе бета-лактамов для лечения пациентов с жизнеугрожающими инфекциями, в том числе с нозокомиальной пневмонией, следует применять

оригинальные препараты. В случае получения качественных данных о сопоставимой эффективности генерических препаратов с оригинальными необходимо отдельно рассмотреть вопрос об их включении в формуляр. Несомненно, при лечении жизнеугрожающих инфекций фактор стоимости препарата не может превалировать над факторами эффективности и безопасности.

Монотерапия и комбинированная терапия

До настоящего времени остается открытым вопрос о необходимости назначения комбинированной терапии при НП. Нет ни одного метаанализа либо систематического обзора, посвященного непосредственно этому вопросу. С одной стороны, появление препаратов «ультраширокого» спектра (например, карбапенемов), обладающих исходной активностью в отношении большинства возбудителей НП, а также клинические данные об отсутствии повышения эффективности терапии при использовании комбинации АБП, свидетельствуют в пользу монотерапии. С другой стороны, снижение риска развития резистентности (в экспериментальных

исследованиях), например у штаммов *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. при проведении комбинированной АБТ, а также возможность синергизма между некоторыми антибиотиками (например, бета-лактамами и аминогликозидами) указывают на потенциальные преимущества использования комбинаций.

Монотерапия бета-лактамами (карбапенемами, цефалоспоридами или антисинегнойными пенициллинами) НП сравнивалась с комбинированной терапией (бета-лактамы плюс аминогликозид) в 16 рандомизированных клинических исследованиях. Причем ни в одном из исследований не было обнаружено каких-либо преимуществ комбинированной терапии с включением аминогликозидов перед монотерапией бета-лактамами. В то же время сопутствующее применение аминогликозидов существенно увеличивало частоту нежелательных лекарственных реакций.

Таким образом, доказательных данных о преимуществе комбинированной антибактериальной терапии НП по сравнению с монотерапией не получено. Следовательно, рутинное использование комбинированных режимов антибактериальной терапии НП не оправдано. Комбинированные режимы антибактериальной терапии НП оправданы в тех ситуациях, когда один из вероятных возбудителей заведомо не будет чувствителен к рекомендованному режиму терапии (например, MRSA к бета-лактамам и фторхинолонам), в этом случае целесообразно добавление линезолида или ванкомицина. Комбинации антибиотиков также будут обоснованы в случае выделения панрезистентных штаммов грамотрицательных бактерий (например, *P. aeruginosa* или *Acinetobacter* spp.). У больных с иммунологическими нарушениями всегда целесообразно обсуждать вопрос о комбинации АБП с антимикотиками.

Противогрибковая терапия

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

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

- реакция «трансплантат против хозяина» у реципиентов аллотрансплантатов костного мозга;

- длительная нейтропения (количество нейтрофилов в периферической крови $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении >10 дней) в период диагностики или в предыдущие 60 дней;

- длительное (>3 недель) использование системных глюкокортикоидов (например, преднизолона $>0,3$ мг/кг в сутки) в предыдущие 60 дней;

- использование иммуносупрессоров (циклопорин, анти-ФНО, алемтузумаб и пр.) в предыдущие 90 дней;

- СПИД.

У больных с длительной нейтропенией частота грибковой инфекции составляет 3–20%, у больных в ОРИТ без указанных факторов риска – 0,33–5,8%. Вспышки грибковых инфекций легких могут быть связаны с высокой концентрацией спор *Aspergillus* spp. в воздухе при скоплении этих грибов в системе вентиляции или при проведении ремонта.

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

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

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

Препаратом выбора для лечения аспергиллеза легких является вориконазол. После стабилизации состояния возможен переход на пероральный прием препарата, но всегда важно продолжать применение вориконазола до полного излечения пациента. При неэффективности вориконазола препаратом 2-го ряда является каспофунгин. Применение амфотерицина В ограничивают недостаточная эффективность и высокая токсичность, препарат используют преимущественно по экономическим причинам. К амфотерицину В снижена чувствительность *Aspergillus terreus*, *Aspergillus nidulans* и *Aspergillus conicus*, *Scedosporium* spp. и *Fusarium* spp., а также возбудителей зигомикоза (*Mucor* spp., *Rhizopus* spp. и др.).

Позаконазол и итраконазол активны против большинства возбудителей грибковой НП, но возможность их применения ограничена в связи с отсутствием лекформы для внутривенного введения. Позаконазол является препаратом «глубокого резерва» и применяется только при неэффек-

тивности/непереносимости начального лечения. Применение итраконазола ограничено вариabельной биодоступностью препарата в капсулах и высокой частотой гастроинтестинальной токсичности раствора для приема внутрь.

Флуконазол неактивен против большинства грибковых возбудителей НП, в том числе *Aspergillus* spp., его не следует применять для лечения аспергиллеза легких.

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

Путь введения и дозирование АМП

Выбор пути введения определяется тяжестью состояния пациента, фармакодинамическими и фармакокинетическими особенностями препаратов. В начале лечения большинство пациентов с НП должны получать антимикробные препараты внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клинической эффективностью терапии (при достижении стабильного состояния) и без нарушения функции ЖКТ возможно продолжение лечения пероральными лекарственными формами препаратов, обладающими хорошей биодоступностью (например, фторхинолонами и линезолидом), для проведения т.н. «ступенчатой» терапии.

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

Следует также помнить, что эффективность некоторых антибактериальных препаратов (например, бета-лактамов) зависит от длительности поддержания их концентрации в очаге инфекции выше минимальной подавляющей концентрации (МПК) в отношении возбудителя, что требует частого их введения. Перспективным подходом также является введение бета-лактамов методом длительной или постоянной инфузии, что имеет определенные фармакокинетические, экономические и, возможно, клинические преимущества перед традиционным интермиттирующим введением.

Эффективность других антибактериальных препаратов (например, фторхинолонов и аминогликозидов) зависит от уровня их концентрации в очаге инфекции, т.е. назначение этих препаратов в высоких дозах приводит к повышению эффективности терапии. Кроме того, для аминогликозидов было показано, что при однократном введении их

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

Имеются клинические данные об аэрозольном пути введения некоторых препаратов, в частности аминогликозидов и полимиксина В. Несмотря на теоретические предпосылки преимущества подобного подхода (возможность создания более высоких концентраций в лёгочной ткани и пр.) и отдельные сообщения о клинической эффективности в случае полирезистентных штаммов *P. aeruginosa* (для полимиксина В), требуется получение более достоверных доказательств для определения возможности широкого клинического применения данного пути введения.

Длительность терапии

Рекомендуемая длительность терапии НП составляет 14-21 день. В то же время было показано, что при НП_{ивл} значительное клиническое улучшение наблюдалось в течение первых 6 дней терапии, а увеличение её длительности до 14 дней приводило к колонизации *P. aeruginosa* и микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae*.

В исследовании, проведенном с использованием оценки состояния пациентов с НП_{ивл} по шкале CPIS в динамике, было показано, что при назначении адекватной терапии заметное улучшение наблюдалось к 3–5 дню терапии, что было подтверждено соответствующими изменениями показателя PaO₂/FiO₂, достоверно лучшими, чем в группе пациентов с неэффективностью терапии [59].

Возможность сокращения длительности терапии НП подтверждается и результатами многоцентрового двойного-слепого рандомизированного контролируемого исследования, показавшего, что назначение адекватной эмпирической терапии в течение 8 и 15 дней у пациентов с НП_{ивл} приводило к одинаковой клинической эффективности лечения [60]. Наряду с этим установлено, что частота повторных эпизодов НП была выше у пациентов с инфекцией, вызванной *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp., и получавших короткий курс АБТ, а риск появления полирезистентных возбудителей был выше при длительном курсе терапии.

Таким образом, имеются убедительные данные о возможности сокращения сроков лечения НП до 7–8 суток без снижения клинической эффективности, за исключением случаев НП_{ивл}, вызванных неферментирующими грамотрицательными бактериями (*P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.), или случаев выявления гнойных осложнений (эмпиема плевры,

Таблица 9. Дозы антимикробных препаратов при внутривенном введении для эмпирической терапии НП у взрослых пациентов с нормальной функцией почек и печени

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

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

** Остаточные концентрации гентамицина и амикацина в крови должны быть соответственно <1 мкг/мл и <4–5 мкг/мл;

*** Остаточные концентрации ванкомицина в крови должны быть 15–20 мкг/мл

абсцедирование). В последнем случае следует обсуждать более длительные курсы АБТ.

Оценка эффективности терапии

Клиническая оценка эффективности терапии базируется на динамике таких показателей, как лихорадка, количество и характер мокроты, лейкоцитоз или лейкопения, оксигенация крови, рентгенологическая картина, данные оценки состояния других органов и систем, улучшение общего состояния. У больных с интубацией трахеи из-за низкой специфичности клинических признаков пневмонии в первые 5 суток оценку динамики инфекционного процесса проводят по суррогатным показателям: восстановлению дыхательного коэффициента ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), снижению количества баллов по шкале CPIS, снижению количества бактерий в аспирате трахеи или БАЛ. В качестве информативных показателей адекватности лечения могут быть использованы абсолютные значения концентрации С-реактивного белка и прокальцитонина в динамике.

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

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

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

Получение к 3–5 суткам лечения отрицательного результата микробиологического исследования биоматериала, взятого у больного с помощью бронхоскопических методов, при условии клинического улучшения состояния является важным аргументом в пользу прекращения АБТ.

Окончательную оценку эффективности антибактериальной терапии НП и принятие решения

о ее достаточности проводят на основании оценки в динамике клинических и лабораторных показателей. У больных НП_{ивл} сохранение умеренного лейкоцитоза, субфебрильной лихорадки, умеренного количества гнойного трахеального секрета, изменений на рентгенограмме, выделение новых микроорганизмов из мокроты или аспирата трахеи **не могут служить безусловным основанием для продолжения АБТ или ее замены.**

Рентгенография органов грудной клетки имеет ограниченную ценность при оценке динамики тяжелой НП, так как при этом часто отмечается первоначальное рентгенологическое ухудшение, особенно у пациентов с бактериемией или инфекцией, вызванной высоковирулентными микроорганизмами. Кроме этого, у пожилых пациентов и лиц с сопутствующими заболеваниями (например, ХОБЛ) рентгенологическое разрешение значительно отстает от клинического улучшения.

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

Тактика лечения больных с НП представлена на схеме (рис. 2).

Коррекция антибиотикотерапии

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

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

Де-эскалация терапии

Кроме этого, проводимая АМТ может быть изменена за счет перехода на антибиотики более узкого спектра действия. Это целесообразно, если не выделен возбудитель, против которого была направлена эмпирическая терапия (например, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter* spp.), или в том случае, если выделенный возбудитель чувствителен к препаратам с более узким спектром активности (например, выделена *E. coli*, чувствительная к цефалоспорином III поколения, и тогда нет

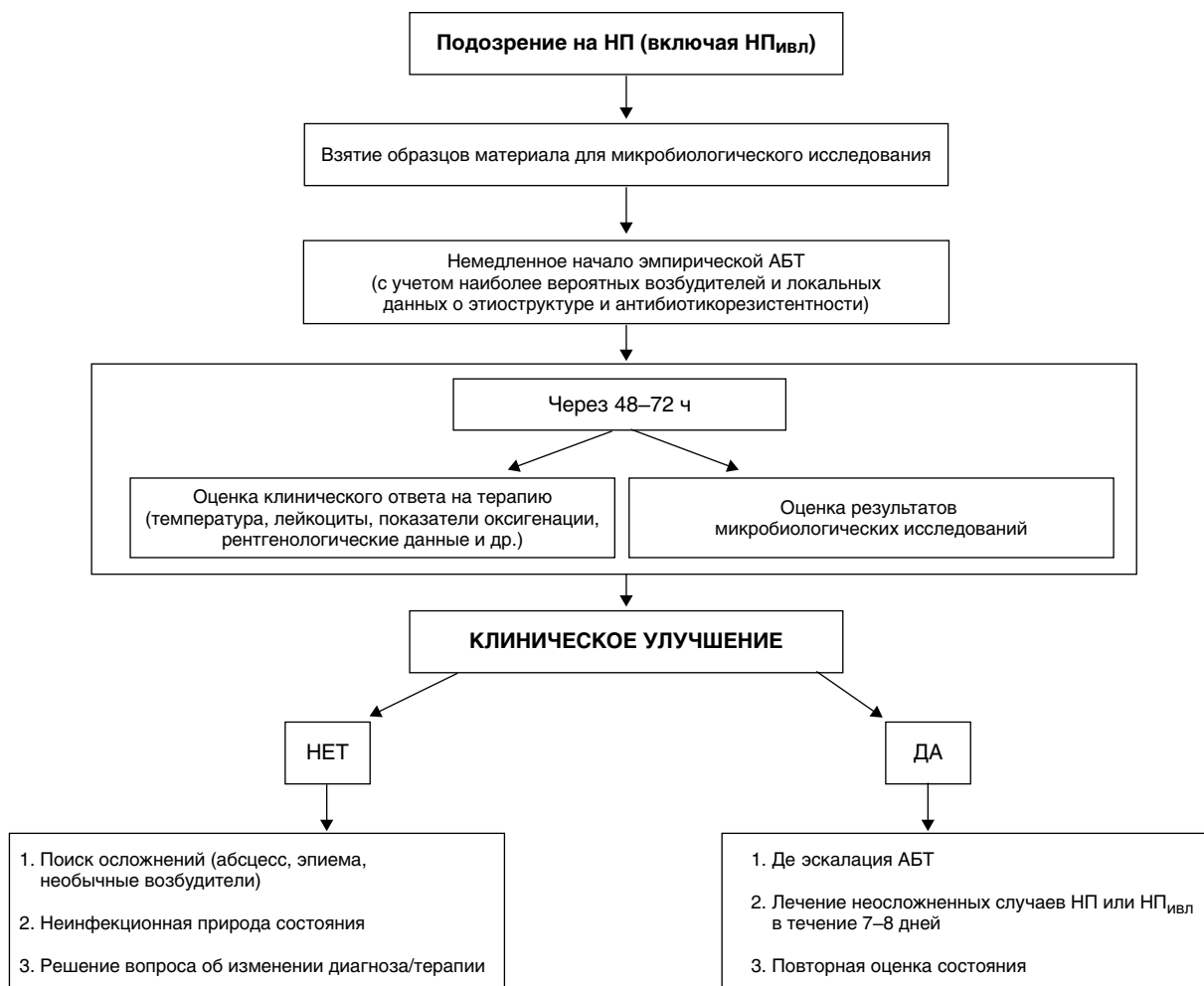


Рис. 2. Тактика ведения пациента с подозрением на НП или НП_{ивл} (используются следующие категории оценки: эрадикация, суперинфекция)

необходимости в продолжении терапии карбапенемом).

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

Де-эскалация терапии, во многом, определяется составом возбудителей НП и их антибиотикорезистентностью. Так, де-эскалацию удалось провести только в 2,7% случаях при выделении из респираторных образцов грам(–) неферментирующих бактерий (таких как *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp.) и в 49,3% – при обнаружении других возбудителей.

Другим вариантом де-эскалации терапии является назначение пациентам с поздней НП, с факторами риска наличия полирезистентных возбудителей или с НП_{ивл}, стартовой комбинированной терапии, включающей три антибактериальных препарата, перекрывающих широкий спектр наиболее вероятных возбудителей. В последующем, на основании предварительных микробиологических данных, проводится отмена отдельных препаратов. Так, при внедрении подобной тактики у пациентов с НП_{ивл} удалось в течение первых 48 часов терапии провести отмену одного препарата – у 36,5% и двух – у 61,5% пациентов. При этом такая высокая частота де-эскалации антибактериальной терапии была достигнута, несмотря на то что в 25% случаев были выделены штаммы *P. aeruginosa* и в 15,4% – MRSA, и при этом она не привела к ухудшению результатов лечения (в сравнении с историческим

Таблица 10. Выбор antimicrobных препаратов для лечения НП установленной этиологии (этиотропная терапия)

Микроорганизмы	Препараты выбора ¹	Альтернативные средства ¹
Грамотрицательные		
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> БЛРС ⁻	ЦС III–IV поколения, пиперациллин/тазобактам, цефоперазон/сульбактам, ФХ	Карбапенемы
<i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>P. mirabilis</i> БЛРС ⁺	Карбапенемы	Цефоперазон/сульбактам
<i>Enterobacter</i> spp., <i>Morganella</i> spp., <i>Serratia</i> spp.	Карбапенемы	Цефоперазон/сульбактам + амикацин Цефепим + амикацин ФХ + амикацин
<i>P. aeruginosa</i>	Пиперациллин/тазобактам, цефепим или цефтазидим ± амикацин	Карбапенемы (меропенем, дорипенем, имипенем), ципрофлоксацин, левофлоксацин
<i>Acinetobacter</i> spp.	Цефоперазон/сульбактам	Карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем), ФХ ± АГ (нетилмицин или амикацин), ампициллин/сульбактам
<i>S. maltophilia</i>	Ко-тримоксазол	Пиперациллин/тазобактам, тикарциллин/клавуланат
Грамположительные		
Метициллиночувствительный <i>S. aureus</i> (MSSA)	Оксациллин ³ , цефазолин ⁴	Амоксициллин/клавуланат, клиндамицин
Метициллино-резистентный <i>S. aureus</i> (MRSA)	Линезолид	Ванкомицин, ко-тримоксазол ± рифампицин ^{1,2}
<i>S. pneumoniae</i>	Цефотаксим, цефтриаксон, цефепим, амоксициллин/клавуланат	Левифлоксацин, моксифлоксацин
Атипичные микроорганизмы		
<i>Legionella</i> spp.	Левифлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин	Эритромицин ± рифампицин

Примечание:¹ при условии чувствительности к ним выделенного возбудителя;² только при невозможности применения линезолида и ванкомицина;³ режим дозирования оксациллина: в/в по 2 г 4–6 раз в сутки;⁴ режим дозирования цефазолина: в/в по 2 г 3–4 раза в сутки.

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

контролем). В данном исследовании также удалось добиться сокращения длительности терапии до 8,6 дней (в контрольной группе – 14,8 дней).

Однако предварительный анализ данных исследования ALARM, в котором отслеживались все случаи изменения антибактериальной терапии при лечении пациентов с НП_{ивл}, привел к менее оптимистичным результатам. Оказалось, что в целом де-эскалация терапии проводилась нечасто – менее чем в 20% случаев, а эскалация (т.е. «усиление» терапии, расширение ее спектра) была отмечена почти с

такой же частотой – в 15% случаев. Возможно, это связано с тем, что в данном исследовании наиболее часто НП_{ивл} была вызвана *P. aeruginosa*, что было основной причиной необходимости эскалации режима терапии, перекрывающего широкий спектр наиболее вероятных возбудителей.

Проблемой проведения де-эскалации АБТ в России являются сложности с достоверным определением чувствительности микроорганизмов к АБП в микробиологических лабораториях и установлении некоторых механизмов устойчивости к антибио-

тикам. Возможность использования этого метода оптимизации АБТ определяется наличием в структуре лечебного учреждения лаборатории, регулярно проводящей внутренний контроль и участвующей в программах внешней оценки качества.

Наиболее реальным примером проведения де-эскалации на практике является назначение при поздней НП_{ивл} в эмпирическом режиме карбапенема или цефоперазона/сульбактама и линезолида и коррекция терапии на следующий день, исходя из результатов микроскопии материала нижних дыхательных путей или выделенных микроорганизмов: при отсутствии грамположительных кокков – отмена линезолида, при отсутствии грамотрицательных бактерий – карбапенема или цефоперазона/сульбактама.

Таким образом, признавая все положительные моменты проведения де-эскалации эмпирической антибактериальной терапии (клинические, микробиологические, экономические), необходимо отметить, что ее возможная реализация на практике определяется соблюдением ряда необходимых условий: наличие качественной микробиологической лаборатории, адекватного материала для исследования, полученного с помощью инвазивных методов, постоянного проведения микробиологического мониторинга в отделении.

Исходы лечения НП

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

Исход лечения НП с микробиологических позиций оценивается по результатам микробиологического исследования образцов клинического материала, полученных из дыхательных путей. Микробиологическими результатами лечения НП могут быть: эрадикация (исчезновение возбудителя), персистенция, суперинфекция (появление нового возбудителя) или рецидив (эрадикация с последующим появлением прежнего возбудителя).

Резюме рекомендаций по антимикробной терапии НП

1. При подозрении на НП следует немедленно начать адекватную эмпирическую антибактериальную терапию, так как отсрочка в назначении адекватного лечения сопровождается ухудшением прогноза (степень доказательности А).
2. Для обеспечения максимальной эффективности эмпирической терапии пациентов с тяжёлой

НП критически важным является использование антимикробных препаратов в адекватных дозах (степень доказательности А).

3. Для эмпирической терапии НП антимикробные препараты следует назначать внутривенно. В дальнейшем у пациентов с клиническим улучшением и нормальной функцией ЖКТ возможен переход на пероральную терапию с использованием антибиотиков с хорошей биодоступностью (степень доказательности В).
4. Использование аэрозольного пути введения не повышает эффективности терапии НП_{ивл}, однако он может применяться в качестве дополнительной терапии у пациентов с НП, вызванной полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами, и при неэффективности системной антибактериальной терапии (степень доказательности В).
5. Возможно использование комбинированной терапии у пациентов с высокой вероятностью НП, вызванной полирезистентными возбудителями. Однако недостаточно данных по преимуществам данного подхода перед монотерапией (за исключением повышения вероятности адекватности эмпирической терапии) (степень доказательности В).
6. По возможности следует применять монотерапию (степень доказательности А), за исключением случаев, когда комбинированная терапия требуется для расширения спектра активности, например добавление линезолида или ванкомицина к бета-лактаму при высоком риске инфицирования MRSA (степень доказательности С).
7. Учитывая отсутствие адекватных данных по эффективности и безопасности воспроизведенных копий (генериков) антимикробных лекарственных средств при выборе бета-лактамов антибиотиков следует отдавать предпочтение оригинальным препаратам (степень доказательности С).
8. При эффективной эмпирической антибактериальной терапии её длительность может быть сокращена до 7–8 дней (степень доказательности В).
9. Препаратом выбора для лечения аспергиллеза легких является вориконазол (степень доказательности А). При неэффективности вориконазола препаратом 2-го ряда является каспофунгин (степень доказательности В). При невозможности применения вориконазола и каспофунгина допустимо использование обычной или липидной формы амфотерицина В (степень доказательности А).

10. При клинической эффективности лечения, получении адекватных микробиологических данных об этиологии НП и чувствительности выделенных возбудителей возможна де-эскалация антибактериальной терапии (степень доказательности В).

Неантимикробная терапия у больных НП

Профилактика тромбозов глубоких вен

Больные, госпитализированные в стационар, особенно в ОРИТ, относятся к группе риска развития тромбозов глубоких вен. Получено достаточно данных о целесообразности профилактики тромбозов глубоких вен у больных ОРИТ: по данным нескольких РКИ и метаанализов, профилактическое назначение гепарина приводит к уменьшению риска развития тромбозов глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии [61–63]. Таким образом, больные с НП должны получать профилактическую антитромботическую терапию при отсутствии противопоказаний (тромбоцитопения, тяжелые коагулопатии, активное кровотечение, недавний геморрагический инсульт) (уровень рекомендаций А).

Рекомендовано назначение либо низких доз *нефракционированных гепаринов* (НФГ) 2 или 3 раза в сутки, либо *низкомолекулярных гепаринов* (НМГ) 1 раз в сутки. НФГ предпочтительнее, чем НМГ, у больных с почечной недостаточностью. У больных с очень высоким риском венозного тромбоза НМГ имеют преимущества перед НФГ [64, 65] (уровень рекомендаций С). У больных с противопоказаниями к терапии гепаринами рекомендовано использование механических средств профилактики (компрессионные чулки) [66, 67] (уровень рекомендаций А). У больных с высоким риском венозных тромбозов (тромбозы в анамнезе, травма, ортопедическая операция) должны быть использованы фармакологические и механические средства профилактики (уровень рекомендаций С).

Профилактика стрессовых повреждений желудка

Эффективность профилактики развития стрессовых язв и желудочного кровотечения доказана у больных, госпитализированных в ОРИТ, особенно с такими состояниями, как коагулопатия, гипотензия, сепсис и проведение ИВЛ [68]. Для предотвращения развития стрессовых язв и желудочного кровотечения больным с НП показано назначение H_2 -блокаторов [69, 70] (уровень рекомендаций А) или ингибиторов протонной помпы (уровень рекомендаций В). Эффект профилактической антистрессовой терапии более выражен у

наиболее тяжелых больных. Преимущество профилактики стрессовых язв должно быть оценено с точки зрения потенциального влияния препаратов на рН желудка, предрасполагающего к развитию НП_{ивл} [71]. В настоящее время не получены данные о роли энтерального питания в профилактике стрессовых язв.

Внутривенные иммуноглобулины

Три недавно выполненных метаанализа показали, что поликлональные внутривенные иммуноглобулины повышают выживаемость больных с тяжелым сепсисом и септическим шоком (среди данных больных были и больные с НП) [72–74]. Следует обратить внимание, что лучший эффект внутривенного иммуноглобулина показан при дозах препарата более 1 г/кг веса, длительности терапии не менее 2 суток и обогащении препарата IgM и IgA [72, 74]. Таким образом, применение внутривенного иммуноглобулина может быть рекомендовано больным НП с тяжелым сепсисом и септическим шоком (уровень рекомендаций А).

Глюкокортикостероиды

Внутривенное назначение гидрокортизона показано больным с септическим шоком, которые не отвечают на инфузионную терапию и терапию вазопрессорами (уровень рекомендаций В) [75]. Данные о роли ГКС у больных НП практически нет. Лишь в одном когортном исследовании у больных с НП, вызванной *Branhamella catarrhalis*, проведена оценка эффективности ГКС, однако их эффект оказался незначительным [76]. Таким образом, на основании имеющихся данных нет оснований рекомендовать назначение ГКС больным НП (уровень рекомендаций С) при отсутствии признаков рефрактерного септического шока.

Неинвазивная вентиляция легких

У больных с НП, возникшей вне связи с ИВЛ, имеющих гипоксемию ($PaO_2/FiO_2 < 250$ мм рт.ст.) и другие признаки острой дыхательной недостаточности (выраженная одышка в покое и ЧД > 30 /мин), может быть предпринята попытка проведения *неинвазивной вентиляции легких* (НВЛ), при условии, что больным не показана немедленная интубация трахеи [77, 78]. НВЛ позволяет избежать развития многих и механических осложнений, в то же время обеспечивая эффективное восстановление газообмена и разгрузки дыхательной мускулатуры у больных с острой дыхательной недостаточностью. Возможность использования НВЛ у больных с тяжелой пневмонией была показана в нескольких контролируемых исследованиях [79,

80]. Использование НВЛ хорошо переносилось данными больными, не затрудняло удаление бронхиального секрета и приводило к значимому уменьшению тахипноэ, снижению абсолютного риска интубации трахеи более чем на 25% и уменьшению длительности пребывания больных в ОРИТ [79]. Очень важным является быстрое определение неэффективности НВЛ, потому что в нескольких исследованиях показано, что задержка своевременной интубации трахеи и инициации инвазивной респираторной поддержки ухудшает прогноз данных больных [77, 81]. Больные с выраженной гипоксемией ($PaO_2/FiO_2 < 150$ мм рт.ст.) являются неподходящими кандидатами для НВЛ [81]. Таким образом, применение НВЛ может быть рекомендовано неинтубированным больным НП с гипоксемией, особенно у больных с фоновым заболеванием ХОБЛ, при условии хорошего дренирования дыхательных путей и на ранних этапах развития ОДН (уровень рекомендаций В).

Искусственная вентиляция легких

Особенности биомеханики легких при НП не позволяют в большинстве случаев добиться эффекта от методов респираторной поддержки, направленных на открытие альвеол (маневры открытия альвеол, положение лежа на животе, настройка положительного давления конца выдоха), в силу ряда причин:

1) морфологически альвеолы при пневмонии заполнены экссудатом и не могут быть вовлечены в газообмен;

2) поражение носит локальный характер, что не позволяет повысить давление в зоне коллапса альвеол.

Применение методов открытия альвеол возможно при сочетании пневмонии и *острого респираторного дистресс-синдрома* (ОРДС), так как в этом случае поражение легких носит более гомогенный характер, существуют зоны коллапсированных альвеол, которые могут быть вовлечены в газообмен.

Чувствительность рентгенографии грудной клетки при ОРДС при наличии билатеральных инфильтратов составляет примерно 75%, а специфичность – 70%, что приводит к высокой частоте ложноположительных и ложноотрицательных результатов при применении этого метода в диагностике ОРДС [82]. Наиболее специфичным методом дифференциальной диагностики пневмонии и ОРДС является компьютерная томография легких [83].

Критериями потенциальной рекрутируемости альвеол при развитии у больного ОРДС следует считать [84]:

- двусторонние гомогенные инфильтраты на рентгенограмме;
- типичная КТ-картина «мокрой губки»;
- наличие нижней точки перегиба на статической кривой «давление-объем».

Применение методов открытия альвеол при НП в отсутствие ОРДС противопоказано, так как не только не улучшает газообмен и транспорт кислорода, а, напротив, приводит к перераздуванию альвеол и выраженному угнетению сердечного выброса [83].

Показания для ИВЛ:

- отсутствие самостоятельного дыхания (апноэ), гиповентиляция;
- остановка кровообращения и сердечно-легочная реанимация;
- патологические типы дыхания (нейрогенное гиперпноэ, гипопноэ, апноэзисы, дыхание Куссмауля, гаспинг);
- кома;
- гипоксемия, резистентная к ингаляции кислорода;
- усиленная работа дыхания (тахипноэ выше 40 в минуту, диспноэ, участие в дыхании вспомогательных мышц, стойкая тахикардия);
- нарастание гипоксемии и гипокпапии в динамике;
- респираторный ацидоз, нарастание гиперкапнии в динамике;
- высокий риск аспирации желудочного содержимого;
- снижение PaO_2/FiO_2 менее 200 мм рт.ст.

Задачи респираторной поддержки при пневмонии:

- оптимизация газообмена;
- уменьшение работы дыхания и снижение потребления O_2 дыхательными мышцами;
- предотвращение волюмотравмы – минимизация перераздувания альвеол;
- предотвращение ателектатического повреждения – циклического открытия-закрытия альвеол;
- предотвращение органной легочной воспалительной реакции – биотравмы.

Оптимизация газообмена

Обеспечение альвеолярной вентиляции (т.е. артериального pCO_2 и pH) осуществляется подбором величины минутной вентиляции легких до достижения нормокапнии (нормовентиляции), т.е. $PaCO_2$ на уровне 35–45 мм рт.ст. В случае крайне тяжелого течения пневмонии при отсутствии неврологических противопоказаний (острый период черепно-мозговой травмы, повышенное внутричерепное давление, опухоль головного мозга, инфаркт мозга, кровоизлияние в мозг и т.д.) возможно приме-

нение умеренной («допустимой») гиперкапнии до величин PaCO_2 80–100 мм рт.ст., однако показания к применению этой методики должны быть строго ограничены. По возможности необходимо уменьшать сроки гиперкапнии, необходимо осуществлять тщательное мониторирование неврологического статуса и проводить глубокую медикаментозную седацию [85]. У пациентов с предсуществующей хронической дыхательной недостаточностью (например, при ХОБЛ) величина PaCO_2 определяется в индивидуальном порядке. Допускается применение гипокпнии (гипервентиляции) при повышенном внутричерепном давлении в соответствии с протоколами лечения соответствующих заболеваний.

Обеспечение артериальной оксигенации (т.е. артериального pO_2) целевым значением PaO_2 при проведении респираторной поддержки следует считать оптимальным на уровне PaO_2 55–85 мм рт.ст., но не следует его увеличивать свыше 100 мм рт.ст., так как используемые при этом высокие инспираторные фракции кислорода повреждают легочную ткань за счет развития резорбционных ателектазов и повреждения сурфактанта [86]. Не следует использовать маневры открытия альвеол для улучшения оксигенации при пневмонии в отсутствие внелегочного ОРДС.

Уменьшение работы дыхания и снижение потребления кислорода дыхательными мышцами

Цель – регуляция повышенной работы дыхания вследствие снижения податливости легочной ткани или повышения сопротивления дыхательных путей, при которой значительно возрастает потребление кислорода дыхательными мышцами и кислородная задолженность. В норме на работу дыхательных мышц расходуется 3–5% потребляемого организмом кислорода. При патологических условиях эта величина может возрастать до 30–40%. Установлено, что при компенсаторном увеличении минутной вентиляции на 44% суммарная энергетическая цена дыхания возрастает более чем в 5 раз. Это приводит не только к неблагоприятному перераспределению кислорода в организме, но и к утомлению мышц вдоха, в первую очередь диафрагмы. Полное освобождение больного от работы дыхания может быть необходимым, если не удается быстро устранить гипоксемию, имеются тяжелые нарушения центральной регуляции дыхания или используются так называемые агрессивные методы респираторной поддержки. Однако многочисленными исследованиями показано, что освобождая пациента от большей части дыхательной работы, но сохраняя возможность незначительного

инспираторного усилия при современных методах ВВЛ чаще всего удается создать «дыхательный комфорт» без фармакологического угнетения самостоятельного дыхания, снизить максимальное инспираторное давление, улучшить распределение вдыхаемого газа в легких, улучшить функцию сердца, повысить отношение $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, предотвратить развитие дистрофических изменений в дыхательных мышцах [87–89].

Предотвращение динамического перераздувания альвеол – волюмотравмы

Использование при респираторной поддержке у пациентов с ОПЛ и ОРДС высоких дыхательных объемов приводит к перераздуванию альвеол, повреждению паренхимы легких, увеличению проницаемости легочных капилляров, повреждению эндотелия капилляров легких и активации медиаторов воспаления, приводя к развитию легочной и прогрессированию системной воспалительной реакции, сдавлению легочных капилляров с нарушением микроциркуляции легких, нарушению вентиляции-перфузионных соотношений, формированию легочной гипертензии и повышению нагрузки на правый желудочек сердца [90]. При этом большее внимание при подборе параметров респираторной поддержки следует уделять не величине дыхательного объема, а давлению плато – производному показателю, величина которого при респираторной поддержке напрямую коррелирует с вероятностью летального исхода [91]. Необходим такой подбор параметров респираторной поддержки, чтобы давление плато не превышало 30 см вод.ст. Распознавание перераздувания альвеол возможно по статической петле «давление – объем», на которой при появлении перераздувания альвеол появляется верхняя точка перегиба («крыло птицы») [92]. При отсутствии верхней точки перегиба на петле «давление-объем» и давлении плато, меньшем 30 см вод.ст., можно применять дыхательные объемы, не превышающие 10 мл/кг массы тела. При уменьшении дыхательного объема для поддержания PaCO_2 на прежнем уровне необходимо увеличить частоту дыхания, принимая во внимание возникающий при этом ауто-РЕЕР (положительное давление конца выдоха).

Предотвращение коллабирования альвеол и мелких дыхательных путей на выдохе – ателектатической травмы

Ателектатическая травма возникает при циклическом открытии альвеол и мелких дыхательных путей на вдохе и коллабировании их на выдохе вследствие истощения запасов сурфактанта и увели-

чения вследствие этого сил поверхностного натяжения и объема закрытия легких [93]. Ателектотравма приводит к дополнительному повреждению альвеол, эндотелия капилляров, увеличению проницаемости капилляров легких и выдавливанию сурфактанта из альвеол в дыхательные пути с усилением коллабироваия альвеол (ателектазированию). Цель предотвращения ателектатической травмы – в увеличении функциональной остаточной емкости легких (больше объема закрытия легких) и перемещении точки начала вдоха по петле «давление-объем» выше нижней точки перегиба. Для увеличения функциональной остаточной емкости (ФОЕ) используют положительное давление конца выдоха, оптимальные значения которого при пневмонии находятся в пределах 5–10 см вод.ст.

Предотвращение баротравмы

К баротравме относится пневмоторакс, пневмомедиастинум, формирование микрокист в интерстиции легких (интерстициальная эмфизема, нередко приводящая к системной газовой эмболии), пневмоперитонеум, подкожная эмфизема. Баротравме подвержены в основном интактные (вентилируемые) участки легочной ткани у пациентов с неоднородным поражением легочной паренхимы. При этом повреждающими факторами считаются пиковое давление в дыхательных путях и давление плато. При проведении респираторной поддержки при пневмонии следует избегать превышения давления плато выше 30 см вод.ст.

Предотвращение прогрессирования органной легочной и системной воспалительных реакций – биотравмы

Предотвращение биотравмы базируется на предотвращении ее компонентов: баротравмы, волюмотравмы, ателектатической травмы, каждый из которых ведет к локальному высвобождению медиаторов воспаления (TNF- α , интерлейкинов, лейкотриенов, вазоактивных веществ, прокоагулянтов, гамма-интерферона и др.) и выделению их в системный кровоток с формированием полиорганной дисфункции. Применение протективной вентиляции легких позволяет предотвратить прогрессирование синдрома системной воспалительной реакции и полиорганной дисфункции и уменьшить летальность, т.е. избежать вентилятор-ассоциированного повреждения легких [94].

Концепция безопасной ИВЛ и «малых» дыхательных объемов

Стратегия респираторной терапии, позволяющая минимизировать отрицательные эффекты

Таблица 11. Основные положения концепции безопасной ИВЛ

Параметры	Эффекты ИВЛ при превышении параметров
$PIP \leq 35$ смH ₂ O	Баротравма
$V_t - 7-9$ мл/кг ИМТ	Волюмотравма
$P_{plat} \leq 30$ см H ₂ O	Баро- и волюмотравма
FiO ₂ – менее 60%	Повреждение сурфактанта и ателектазирование
I/E – не более 1,5:1	Увеличение ауто РЕЕР

ИВЛ, была названа безопасной («протективной») (табл.11). Основная задача безопасной ИВЛ – это снижение давления плато и транспульмонального давления за счет уменьшения дыхательного объема [95].

Под «малым» дыхательным объемом подразумевают $V_t - 6$ мл/кг идеальной массы тела. Большой V_t – это 12 мл/кг ИМТ. Расчет ИМТ производят с помощью специальных формул:

- для мужчин – $50 + 0,9 \times [\text{рост (в см)} - 152,4]$;
- для женщин – $45,5 + 0,9 \times [\text{рост (в см)} - 152,4]$.

При проведении респираторной терапии у больных с пневмонией большее внимание при подборе параметров респираторной поддержки следует уделять не величине дыхательного объема, а давлению плато – производному показателю, величина которого при респираторной поддержке напрямую коррелирует с вероятностью летального исхода [96]. Если давление плато > 30 см H₂O – целесообразно снижать V_t на 1мл/кг ИМТ до достижения давления плато < 30 см H₂O (категория доказательств В).

Маневр «открытия» альвеол

Маневр «открытия» альвеол (в англоязычной литературе – recruitment) – это кратковременное повышение давления и/или объема в респираторной системе в целях открытия альвеол, коллабированных вследствие интерстициального отека, и увеличения конечно-эспираторного объема легких.

В настоящее время доказано, что проведение маневра «открытия» альвеол улучшает оксигенацию и уменьшает количество коллабированных альвеол [87]. Эффективность этого приема выше у пациентов с внелегочным ОРДС на ранней стадии развития этого осложнения (отек и ателектазирование). При НП в отсутствие признаков внелегочного ОРДС маневры «открытия» альвеол неэффективны и приводят к выраженному угнетению центральной гемодинамики (категория доказательств С).

Проведение ИВЛ в положении «лежа на животе» (prone-position)

Патофизиологическим обоснованием этого метода ИВЛ является концепция «мокрой губки» («sponge lung»), предложенная в 1993 году [97]. Суть этой концепции заключается в том, что коллабирование альвеол, отек и ателектазирование участков легких происходит преимущественно в нижележащих (для каждого конкретного положения тела) отделах легких. И при перемене положения тела ателектазированные участки также меняют свою локализацию, по аналогии с мокрой губкой. В положении пациента на спине коллабируются преимущественно задне-нижние отделы легких, за счет компрессии органами средостения, а также под действием гравитационных сил. В положении пациента «лежа на животе» нивелируется влияние органов средостения на участки легких.

Вентиляция в положении на животе (ВПЖ) приводит к расправлению ателектазов, улучшению показателей газообмена, биомеханики дыхания и пассажа мокроты. Таким образом, очевидно, что вентиляция легких в положении на животе – прием мобилизации (открытия) альвеол, не требующий повышения давления в дыхательных путях и позволяющий избежать связанных с этим осложнений. Оптимальная длительность сеансов ВПЖ должна составлять не менее 12 ч в сутки [98].

Показания к проведению ВПЖ можно сформулировать следующим образом:

1) индекс оксигенации < 200–250 мм рт.ст. при проведении ИВЛ в оптимальном режиме (PaCO₂ 35–45 мм рт. ст., Vt < 10 мл/кг, давление плато < 35 см вод. ст., оптимальное значение РЕЕР);

2) невозможность выполнения маневра «открытия» альвеол у пациентов с пневмонией (низкий потенциал рекрутирования, буллезные легкие, нестабильная гемодинамика или гипотензия).

Противопоказания к проведению ВПЖ носят преимущественно технический характер, а именно: невозможность нахождения пациента в положении на животе (дренажи, выведенные на переднюю грудную или брюшную стенку), диастаз грудины, открытые раны на передней брюшной стенке, нежелательность изменения положения тела больного (переломы ребер, политравма). Кроме того, абсолютные противопоказания к ВПЖ – повреждения спинного мозга с высоким давлением ликвора и нарушением ритма, которые могут вести к выраженной нестабильности гемодинамики и потребовать дефибрилляции или массажа сердца.

ВПЖ является эффективным и безопасным способом улучшения газообмена у пациентов с

пневмонией. Этот метод практически не оказывает влияния на гемодинамику и не ухудшает перфузии жизненно важных органов, что принципиально при лечении пациентов с полиорганной недостаточностью. Единственным существенным недостатком этого метода является длительный период, необходимый для получения максимального эффекта (категория доказательств С).

Настройка РЕЕР у больных с пневмонией и ОРДС

Цель применения положительного давления конца выдоха (РЕЕР) при пневмонии и ОРДС – поддержание легких в «открытом состоянии», т. е. недопущение коллапса альвеол на выдохе и повторного открытия их на вдохе (ателектатического повреждения). При этом происходит увеличение функциональной остаточной емкости. Воздействие РЕЕР на гемодинамику многокомпонентно, однако отрицательные эффекты РЕЕР проявляются при перерастяжении альвеол.

Подбор РЕЕР должен быть индивидуализирован.

Показаниями для настройки РЕЕР являются:

– соответствие диагностическим критериям ОПЛ/ОРДС;

– ранняя (экссудативная) стадия внелегочного ОРДС (приблизительно 1–7 дни);

– диффузное (гомогенное) поражение легких по данным рентгенографии легких и/или компьютерной томографии легких;

– наличие выраженной нижней точки перегиба на *статической* кривой «давление-объем».

Неэффективна настройка РЕЕР у пациентов с локальным или негетогенным поражением легочной ткани (пневмония), снижением податливости грудной стенки, при отсутствии фибропролиферации и фиброза. Этим пациентам достаточно эмпирического пошагового применения минимального установочного РЕЕР 5–8–10 см вод.ст. (категория доказательств С).

Противопоказания к настройке РЕЕР

При обсуждении противопоказаний к применению РЕЕР при ОРДС следует учесть, что большинство из них носят относительный характер, так как в большинстве ситуаций польза от применения РЕЕР превышает вред. К абсолютным противопоказаниям можно отнести следующие состояния:

- пневмоторакс;
- буллезная эмфизема;
- бронхо-плевральная фистула;
- трахео-пищеводный свищ;
- нестабильная гемодинамика;

- рефрактерная артериальная гипотензия или снижение АД при применении РЕЕР на 20 мм рт.ст. и более;
- жизнеугрожающие аритмии;
- гиповолемия.

Оценка эффекта от применения РЕЕР. Эффект от применения РЕЕР следует оценивать по следующим критериям:

- изменение SpO₂;
- изменение PaO₂/FiO₂;
- изменение формы статической кривой «давление-объем» (наличие нижней точки перегиба);
- изменение рентгенографической или томографической картины легких;
- изменение аускультативной картины легких.

Физиотерапия

В некоторых лечебных центрах больным с НП рутинно назначается физиотерапия (кинезитерапия) [99]. В одном РКИ проводилась оценка влияния физиотерапии на исходы больных с клиническим диагнозом пневмония [100]. Не было отмечено достоверных различий по исследуемым показателям (длительность лихорадки, продолжительность госпитализации и летальность больных). Таким образом, в целом, значение физиотерапии (кинезитерапии) не доказано у больных с пневмонией (в т.ч. и с НП) [101, 102]. При одностороннем поражении легких положение на здоровом боку (*decubitus lateralis*) может улучшить показатели оксигенации [103]. Улучшение физиологических параметров может быть отмечено у больных с обильной продукцией мокроты (уровень рекомендаций С). В одном РКИ проведение кинезитерапии с помощью внутрилегочной перкуссионной вентиляции у трахеомизированных больных привело к достоверному снижению риска развития НП [104]. Таким образом, проведение физиотерапии может быть рекомендовано у больных с высоким риском развития НП (уровень рекомендаций В) (табл. 11).

Санационная бронхоскопия

Применение санационной бронхоскопии при пневмонии оправдано в случае обструкции дыха-

тельных путей густым секретом, для диагностики нарушений проходимости дыхательных путей. Рутинное применение санационной бронхоскопии при пневмонии у пациентов на ИВЛ приводит к повторному коллапсу альвеол, ухудшению оксигенации, и не может быть рекомендовано (уровень доказательств D)/

Профилактика нозокомиальной пневмонии

Профилактика является краеугольным камнем проблемы НП. Осуществление эффективной профилактической программы способствует снижению частоты развития этого жизнеугрожающего осложнения, позволяет сократить продолжительность респираторной поддержки и срок пребывания в ОИТ, а также затраты на лечение. Успешное предупреждение нозокомиальных инфекций ведет к снижению селективного давления АМП, применяемых для их лечения, и соответственно к улучшению микробиологической ситуации в стационаре.

Программа профилактики НП основана на понимании факторов риска и включает комплекс взаимосвязанных мероприятий организационного, технического и медицинского характера, усиливающих антиинфекционную защиту самого пациента и снижающих вероятность контаминации и инфицирования. Относительно простые подходы и манипуляции способны существенно уменьшить риск развития НП. Об этом красноречиво свидетельствуют результаты работы тех учреждений, где распространенность НП удалось сократить до 5 случаев на 1000 дней ИВЛ [105].

Некоторые основные мероприятия, направленные на предупреждение модифицируемых факторов риска с целью профилактики НП, имеющие наиболее высокую степень обоснованности, приведены ниже.

Общие рекомендации по инфекционному контролю

1. Эпидемиологический надзор: определение частоты развития НП и распространенности НП (число случаев на 1000 дней ИВЛ или на 100 койко-дней).

Таблица 12. Схема кинезитерапии

Варианты	Этапы положения пациента (часы)				
	I	II	III	IV	V
1-й	Спина (3)	Правый бок (1)	Живот (3)	Левый бок (1)	Спина (3)
2-й	Спина (3)	Живот (3)	Правый бок (1)	Левый бок (1)	Спина (1)

2. Локальный микробиологический мониторинг с оценкой распространенности полирезистентных возбудителей; своевременное информирование клиницистов о полученных данных.

3. Сокращение предоперационного периода.

4. Адекватная санация экстрапульмональных очагов инфекции.

5. Своевременное удаление всех инвазивных устройств (уровень доказательств В).

6. Тщательная обработка рук (жидкое мыло, локтевые краны, одноразовые салфетки и полотенца, антисептики с доказанной эффективностью, достаточная частота обработки).

7. Достаточная комплектация ОИТ квалифицированным персоналом; снижение соотношения больной/сестра максимум до 2:1.

8. Обучение персонала: гигиена рук, обработка кожного покрова и ротоглотки пациентов, правила ухода за больными с нарушенным сознанием и бульбарными расстройствами, получающим респираторную поддержку и небулайзерную терапию, искусственное энтеральное питание.

9. Изоляция больных с инфекционными осложнениями и носителей полирезистентной госпитальной микрофлоры.

10. Контроль за проведением АМТ, направленный на уменьшение селективного давления АМП, снижение риска колонизации и инфицирования полирезистентными микроорганизмами (формулярная система, учет локальных микробиологических данных, де-эскалация, сокращение продолжительности лечения, по показаниям – комбинированная терапия).

Профилактика орофарингеальной колонизации и аспирации:

- следует избегать спонтанной экстубации и реинтубации (уровень доказательств В);

- предпочтительна оротрахеальная интубация (в отличие от назотрахеальной) (уровень доказательств В) – из-за риска развития синусита;

- ограничение применения миорелаксантов и седативных препаратов (уровень доказательств А);

- при отсутствии противопоказаний пациент должен находиться в положении с приподнятой под углом 30-45° верхней частью туловища (уровень доказательств В), особенно при проведении энтерального питания (уровень доказательств В);

- адекватный туалет ротоглотки: аспирация слизи специальным катетером, полоскание рта, чистка зубов, обработка ротоглотки с 0,12% раствором хлоргексидина (уровень доказательств В);

- постоянная аспирация секрета из надманжеточного пространства (уровень доказательств С);

- применение эндотрахеальных трубок с манжетами совершенной конструкции (уровень доказательств С);

- контроль за давлением в манжете эндотрахеальной трубки (оптимальное давление 25–30 см вод. ст.);

- перед экстубацией следует удалять секрет из ротоглотки и надманжеточного пространства (уровень доказательств А);

- при решении вопроса о профилактике стресс-язв строго оценивать соотношение риск/польза;

- определение строгих показаний для НИИВЛ (А). НИИВЛ может быть с успехом использована у пациентов с тяжелой пневмонией, ХОБЛ и ЗСН, однако при ОРДС на фоне абдоминального сепсиса НИИВЛ неэффективна и жизнеопасна;

- ранний перевод на энтеральное питание (уровень доказательств В): энтеральное питание уменьшает количество осложнений, связанных с центральным венозным катетером, обладает энтеропротективным действием и препятствует транслокации микробов и их токсинов.

Борьба с экзогенным инфицированием

Гигиена рук медицинского персонала:

- при видимом загрязнении руки необходимо вымыть водой с мылом в течение 10 с. В остальных случаях следует проводить гигиеническую антисептику рук с помощью спиртового антисептика (уровень доказательств А);

- следует проводить гигиеническую антисептику рук, даже если руки визуально не загрязнены (уровень доказательств А);

- следует проводить гигиеническую антисептику рук перед непосредственным контактом с пациентом; перед надеванием стерильных перчаток при постановке центрального внутрисосудистого катетера; перед постановкой мочевых катетеров, периферических сосудистых катетеров или других инвазивных устройств, если эти манипуляции не требуют хирургического вмешательства; после контакта с интактной кожей пациента (например, при измерении пульса или артериального давления, переключении пациента и т.п.); после снятия перчаток (уровень доказательств В);

- следует проводить гигиеническую антисептику рук при переходе от контаминированных участков тела пациента к чистым при выполнении манипуляций по уходу за пациентом; после контакта с объектами окружающей среды, включая медицинское оборудование, находящимися в непосредственной близости от пациента (уровень доказательств В);

- следует надевать перчатки перед контактом с пациентом и снимать после завершения процедуры, менять их при переходе к другому больному и в промежутках между процедурами у одного пациента;

- не следует применять для антисептики рук салфетки/шарики, пропитанные антисептиком (уровень доказательств В);

- мероприятия по совершенствованию гигиены рук должны быть неотъемлемой частью программы инфекционного контроля в ЛПУ и иметь приоритетное финансирование (уровень доказательств В).

Рекомендации по интубации трахеи и проведению ИВЛ:

- соблюдение правил асептики при интубации трахеи (уровень доказательств А);

- применение эндотрахеальных трубок с антимикробным и препятствующим формированию биопленки покрытием (уровень доказательств В);

- применение протоколов перевода на спонтанное дыхание и протоколов седации с целью сокращения продолжительности ИВЛ (уровень доказательств А).

Рекомендации по санации трахеобронхиального дерева (ТБД):

- перед санацией ТБД надевать стерильные или чистые одноразовые перчатки (уровень доказательств А);

- применять закрытые аспирационные системы; максимальная длительность использования их у одного пациента не установлена (уровень доказательств В);

- для разжижения секрета использовать стерильные растворы (уровень доказательств А);

- ежедневно проводить термическую дезинфекцию трубок от системы для санации и резервуара для сбора секрета (уровень доказательств В);

- использовать только индивидуальные трубки от системы для санации и резервуар для сбора секрета (уровень доказательств А).

Рекомендации по трахеостомии и уходу за пациентами с трахеостомой:

- больным, нуждающимся в длительной ИВЛ, показана трахеостомия;

- трахеостомию следует выполнять в стерильных условиях (уровень доказательств А);

- замену трахеостомической трубки следует выполнять в стерильных условиях (уровень доказательств В);

- трахеостомические трубки многоразового использования следует подвергать стерилизации

или дезинфекции высокого уровня (уровень доказательств В).

Рекомендации по уходу за интубированными больными и обслуживанию дыхательной аппаратуры:

- не следует без особых показаний (видимое загрязнение, падение на пол) производить замену дыхательного контура (уровень доказательств А); частота замены контура – раз в 7 дней (уровень доказательств А);

- своевременное удаление конденсата из контура (уровень доказательств А);

- для заполнения увлажнителей следует использовать стерильную или пастеризованную воду (уровень доказательств В);

- применение теплообменников предпочтительнее, чем использование тепловых увлажнителей (уровень доказательств А). ТВО неприемлемы у пациентов с высоким риском обструкции дыхательных путей;

- для защиты дыхательного контура от контаминации рекомендуется использование бактериальных фильтров, хотя их применение не способствует снижению частоты развития НП (уровень доказательств С);

- преимущественное использование одноразовых материалов для проведения ИВЛ и ухода за дыхательными путями (уровень доказательств А);

- надлежащая дезинфекция и стерилизация оборудования для проведения респираторной терапии и бронхоскопов;

- предпочтение следует отдавать термическим методам дезинфекции (уровень доказательств А);

- ингалятор после использования подвергать термической или химической дезинфекции (уровень доказательств А);

- проводить тщательную механическую очистку всех частей дыхательной аппаратуры перед дезинфекцией (уровень доказательств А).

Лекарственные средства для профилактики НП:

- селективная деконтаминация кишечника показана определенным группам больных (пациенты с политравмой, изолированной черепно-мозговой травмой, абдоминальным сепсисом, онкологическими заболеваниями, перенесшие трансплантацию печени, с оценкой по APACHE II 20-29 баллов) (уровень доказательств В);

- антисептики для обработки ротовой полости (уровень доказательств В).

Профилактика пневмонии у больных без ИВЛ: ранняя мобилизация, побудительная спирометрия, глубокое дыхание, стимуляция откашливания.

Патологическая анатомия нозокомиальной пневмонии у взрослых

Патологическая анатомия НП включает в себя различные воспалительные изменения в лёгких, развившиеся при наличии четко оговариваемых условий (см. главы «Определение» и «Классификация»). В морфологическом плане различные НП объединяет главным образом острое очаговое экссудативное воспаление. Это послужило поводом для широко распространённого и в то же время неправомерного мнения об унифицированной патологоанатомической картине очаговых пневмоний, а также о морфологическом сходстве нозокомиальных и внебольничных пневмоний.

Разнообразная клинико-анатомическая картина НП обусловлена:

- различной этиологией, в том числе полимикробной, с учётом устойчивости возбудителей к АБП (как в клиническом, так и в патологоанатомическом диагнозе НП всегда должна быть этиологически идентифицирована);
- особенностями патогенеза и морфогенеза;
- основным заболеванием или травмой;
- оказываемым пособием, в том числе ИВЛ;
- иммунным статусом организма;
- фоновыми хроническими заболеваниями, сопровождающимися морфологическими изменениями в лёгких (ХОБЛ, ИБС, НМК);
- перенесёнными в недалёком прошлом заболеваниями, а также рядом других обстоятельств.

К основным факторам, предрасполагающим к развитию НП и особенно НП_{ИВЛ}/ВАП, относится острый респираторный дистресс-синдром, а также выраженная дыхательная недостаточность. Особенности морфологических проявлений воспаления при НП_{ИВЛ}/ВАП, развившейся на фоне ОРДС взрослых, по-видимому, можно объяснить сочетанным влиянием различных возбудителей [106–108].

Для понимания патогенеза и динамики морфологических изменений в лёгких при НП_{ИВЛ}/ВАП необходимо учитывать, что при длительной ИВЛ нарушается дренажная функция дыхательных путей, истощается система сурфактанта, изменяются вентиляционно-перфузионные и фильтрационно-абсорбционные соотношения. В результате подобных изменений образуются ателектазы и снижается растяжимость лёгких. Применение ИВЛ может привести к развитию баротравмы, волюмотравмы, ателектотравмы, биотравмы, острого повреждения

лёгких и в последующем при наличии соответствующей микрофлоры – к развитию НП_{ИВЛ}.

Неправильный выбор объёма вентиляции и десинхронизация ИВЛ со спонтанным дыханием больного могут приводить к тяжелой баротравме из-за резкого повышения внутрилёгочного давления. ИВЛ с положительным давлением на выдохе может вызывать перерастяжение альвеол, их разрыв, буллёзную и интерстициальную эмфизему, а также очаговые кровоизлияния в паренхиме лёгких. Подобные повреждения ткани лёгких являются причиной развития очаговых ателектазов, дистелектазов, диффузно-очаговых альвеолитов и НП_{ИВЛ}. Более 30 лет назад при помощи гистохимического и электронно-микроскопического методов было установлено развитие дистрофии, некроза, а также слущивание альвеолоцитов I типа после длительной ИВЛ [109].

Повреждение лёгких при ИВЛ связано с тремя основными факторами. Во-первых, длительная экспозиция высокого давления в дыхательных путях ведёт к возрастанию транспульмонального давления и избыточному растяжению альвеол [110]. Во-вторых, циклическое и многократно повторяющееся раскрытие и спадение альвеол приводит к так называемому напряжению сдвига (shear-stress). Чрезмерное растяжение, перераздувание альвеол и длительное напряжение сдвига приводят к активации нейтрофилов, макрофагов и других клеток, а также выделению воспалительных цитокинов, способствующих развитию очага воспаления. Наряду с этим, повреждения эпителиальной выстилки и эндотелия (эндотелиальная дисфункция и деструкция) способствуют повышению сосудистой проницаемости, избыточному поступлению медиаторов воспаления в общий кровоток и к развитию синдрома системного воспалительного ответа [109, 110]. В-третьих, важной составляющей патогенеза лёгочных повреждений при ИВЛ является деструкция сурфактанта и развитие резорбционных ателектазов [111].

Важным звеном патогенеза НП_{ИВЛ}, помимо вышеописанных травматических повреждений ткани лёгких, является нарушение дренажной функции бронхов вследствие подавления секреции бронхиальных желёз и развития некротически-язвенного бронхита. Кроме того, десквамации бронхиального эпителия может способствовать длительное воздействие недостаточно увлажнённой газовой смеси, применяемой при ИВЛ.

Длительное пребывание в дыхательных путях интубационной или трахеостомической трубки приводит к развитию ларинготрахеобронхитов, пролежней и аррозивных кровотечений [112].

Трахеобронхиты выявляются у 35–40% пациентов с ИВЛ. Примечательно, что частота их развития значительно выше у больных, находящихся в коме. Более чем у половины пациентов трахеобронхит выявляется через 2–3 дня применения ИВЛ.

Воспалительные изменения трахеобронхиального дерева и лёгких считаются наиболее частым и грозным осложнением ИВЛ. Большинство таких нозокомиальных заболеваний имеет полимикробную этиологию и вызывается бактериями. При этом в качестве этиологических факторов чаще всего выступают *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp., *Enterobacter* spp., *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*. Легионеллы, анаэробы, вирусы и грибы относятся к редким возбудителям НП_{ИВЛ}.

Основными патоморфологическими вариантами НП, отличающимися по пато- и морфогенезу, являются альвеолиты и бронхопневмонии. Выделяют четыре стадии развития альвеолита при НП:

1) ранняя стадия характеризуется повышенным содержанием нейтрофильных гранулоцитов в капиллярах и фибринозным экссудатом в альвеолах;

2) в промежуточную стадию в альвеолах отмечаются нити фибрина, а также небольшое количество эритроцитов и несколько нейтрофилов;

3) в стадию выраженных изменений в большинстве альвеол имеются скопления нейтрофилов и единичные макрофаги;

4) в стадию разрешения происходит удаление экссудата макрофагами.

Полисегментарные пневмонии, при которых мелкие очаги рассеяны в лёгких, необходимо дифференцировать от бронхопневмоний, обусловленных нарушением дренажной функции бронхов у больных с травмами или расстройствами кровообращения головного мозга. В этих случаях процесс начинается с бронхов, стенки которых отёчны, полнокровны, эпителий при этом с признаками десквамации. При так называемых «центральных» пневмониях, воспалительные изменения в лёгких развиваются уже через сутки после черепно-мозговой травмы. После перенесенного критического или терминального состояния пневмония возникает обычно на третьи-четвёртые сутки.

У больных, погибших на четвёртые-пятые сутки после обширных операций или травм, при микроскопическом изучении аутопсийного материала в лёгких могут наблюдаться признаки альвеолита и фокусы полисегментарной пневмонии. Последние характеризуются скоплениями нейтрофильных гранулоцитов в просвете альвеол, иногда лишь в нескольких альвеолярных ходах и респираторных бронхиолах. Помимо нейтрофилов видны колонии

или отдельные бактерии. Патология респираторных отделов лёгких при НП на ранних стадиях характеризуется развитием бронхиолита и альвеолита.

В эксперименте было показано, что уже через 1–1,5 ч ИВЛ в просветах бронхов отмечается слущивание эпителия, а также слизистый секрет и эритроциты. Наряду с этим наблюдаются как расширенные, так и обычных размеров альвеолы, а также микроателектазы. Многие межальвеолярные перегородки значительно утолщены за счет отёка и инфильтрации нейтрофильными гранулоцитами, макрофагами и лимфоцитами. Периваскулярная ткань отёчная, содержит нейтрофилы и лимфоциты. При ИВЛ продолжительностью 2 ч установлена деформация бронхов и накопление в их просветах слизистого секрета, слущенных эпителиоцитов и эритроцитов. Альвеолярные ходы и многие альвеолы расширены, содержат отёчную жидкость, эритроциты, макрофаги, слущенные альвеолоциты. Межальвеолярные перегородки истончены в участках расширения альвеол и, напротив, утолщены и инфильтрированы нейтрофилами в зонах интральвеолярных кровоизлияний. При увеличении длительности ИВЛ отмечено возрастание степени повреждений бронхиол, альвеол и стенок сосудов [113].

Таким образом, уже при двухчасовой ИВЛ в лёгких выявлены: деформация бронхов со слущиванием их эпителия, интерстициальный и альвеолярный отёк, повышение проницаемости сосудов, кровоизлияния, ателектазы, дистелектазы, очаговая острая эмфизема, а также нейтрофильный альвеолит.

Для бронхиолита и дистального бронхита характерно накопление нейтрофилов в просветах бронхиол и бронхов, сочетающееся с повреждением их стенок, десквамацией эпителия и образованием слизисто-гнояного экссудата. Воспалительные поражения лёгких при НП_{ИВЛ} сначала имеют характер мелкоочаговых пневмоний, поражающих один или несколько альвеолярных ходов. В таком случае более корректно говорить об альвеолите. Затем, вследствие слияния мелких воспалительных фокусов, бронхопневмония принимает сливной характер, становится крупноочаговой, и возникают условия для абсцедирования.

На материале ранних аутопсий при комплексном микробиологическом и морфологическом изучении лёгких умерших больных, находившихся на ИВЛ, установлено, что НП_{ИВЛ} в 92% развивается у больных, находившихся в критическом состоянии, характеризуется мультифокальностью и различными стадиями морфологических изменений. Частота развития НП_{ИВЛ} возрастает с длительностью применения ИВЛ (более 10 дней) [114].

Было также показано, что даже у пациентов без применения антибиотиков отсутствуют корреляции между данными микробиологических исследований об уровне бактериального поражения и результатами морфологического заключения о стадии развития пневмонии. На основании проведенных исследований были установлены критерии дифференциальной диагностики наличия заболевания или только инфицирования (колонии микроорганизмов). Тем не менее, чётких корреляций между микробиологическими и гистологическими данными получено не было [114].

Все вышеперечисленные процессы способствуют или являются благодатной почвой, на которой и развивается НП. Так, на материале ранних вскрытий 83 больных, находившихся на ИВЛ, бронхопневмония выявлена у 43 (52%) [115]. При этом у большинства умерших пациентов она носила выраженный характер: у 23 имелись сливные очаги, у 6 – абсцессы лёгкого. Пневмонические очаги располагались преимущественно в наиболее вентилируемых сегментах лёгких. В двух третях наблюдений имелись положительные бактериологические пробы, в 53% из них выявлены грамотрицательные бактерии, а в 28% – полимикробные ассоциации.

При выявлении во время аутопсии микроабсцессов лёгких при НП следует исключить фактор аспирации или регургитации в бронхи пищевых масс, которые могли произойти еще до проведения ИВЛ.

Особенности патологоанатомических изменений лёгких при НП различной этиологии

Макро- и микроскопические изменения в лёгких при НП имеют существенные отличия в зависимости от этиологического фактора и особенностей патогенеза [116, 117].

Так, в зависимости от аэрогенного (аспирационного) или гематогенного путей попадания возбудителей в лёгкие выделяют две разновидности НП, вызванной *P. aeruginosa*. Первый вариант наблюдается у больных при критических состояниях. В условиях ИВЛ у таких больных, вследствие аспирационного механизма, развиваются бронхит, бронхолит, сливная бронхопневмония, в последующем приобретающая характерные для *P. aeruginosa* морфологические признаки. Разрушение эпителиальной выстилки бронхов и бронхиол происходит под влиянием эластазы и других протеаз, вырабатываемых возбудителями, а также высвобождающихся при разрушении нейтрофильных гранулоцитов.

Гематогенный путь попадания *P. aeruginosa* в лёгкие наблюдается при НП у больных с ожоговой

травмой, а также при различных иммунодефицитных состояниях, в том числе и у онкологических больных. Большинство пациентов с кистозным фиброзом погибают от лёгочной недостаточности, развивающейся вторично в связи с инфекцией *P. aeruginosa*. При этом важным фактором патогенеза синегнойной пневмонии является эндобронхиальная колонизация.

P. aeruginosa обладает способностью плотно прилипать к эпителиальным клеткам и бронхиальному муцину. Продуцируемый ими эндотоксин при попадании в кровоток приводит к возникновению системной воспалительной реакции и сепсиса. Мукоидный полисахарид алгинат, вырабатываемый *P. aeruginosa*, образует слизистые биопленки, которые защищают бактерии от АБП, макрофагов и антител. Также вырабатываются другие факторы вирулентности, определяющие особенности морфологических изменений при синегнойной пневмонии, поскольку они влияют на обменные процессы в клетках, синтез белков, сурфактантную систему, повреждают белки внеклеточного матрикса, мембраны эритроцитов, эндотелиоцитов, повышают проницаемость сосудов, что приводит к кровоизлияниям [118].

При изучении аутопсийного материала нами было установлено, что *P. aeruginosa* является наиболее частым возбудителем пневмонии и сепсиса у больных, погибших от ожоговой инфекции. При гематогенной диссеминации *P. aeruginosa* в респираторных отделах лёгких возникают мелкие очаги кровоизлияний и некроза.

На секции очаги некротизирующего воспаления при синегнойной пневмонии имеют нечёткие границы, различные по размеру и форме. По внешнему виду их нередко сравнивают с цветками ириса или лилии (*fleur-de-lis*). Они имеют вид мелких геморрагических уплотнений, иногда с серовато-желтоватыми участками некроза в центре. Также они представлены более плотными тёмносерыми или коричневатыми участками некроза с приподнятыми краями и узким тёмнокрасным ободком. В процессе своей жизнедеятельности *P. aeruginosa* продуцирует различные пигменты (сине-зелёный, коричневый, красный, зеленовато-жёлтый), что придаёт своеобразие внешнему виду очагов воспаления на вскрытии. Кроме того, *P. aeruginosa* также синтезирует триметиламин, имеющий запах цветов жасмина.

При гистологическом исследовании выявляются кровоизлияния и эозинофильные очаги коагуляционного некроза, в которых определяются контуры погибших структур и обилие возбудителей. Количество клеток воспаления обычно неболь-

шое, вследствие ингибирующего эффекта факторов вирулентности *P. aeruginosa* на процессы фагоцитоза. Вокруг участков некроза отмечается зона с полнокровными сосудами и кровоизлияниями. Демаркационное воспаление выражено слабо, в просветах окружающих альвеол видны макрофаги, нейтрофилы, нити фибрина, а также серозно-лейкоцитарный экссудат с многочисленными бактериями. Вследствие наличия нейтрофилов происходит гнойное расплавление и абсцедирование. При окраске гематоксилином и эозином выявляется характерный признак – лёгкая базофилия и как бы «заштрихованность» межальвеолярных перегородок, стенок мелких артерий и вен, а при окраске по Граму в них, особенно в адвентиции, обнаруживается избыток *P. aeruginosa*, без клеточной реакции. Продуцируемые *P. aeruginosa* токсины приводят к некрозу стенок альвеол, мелких бронхов и кровеносных сосудов, к развитию тромбоза и кровоизлияний. Бактериальный васкулит при синегнойной НП играет первостепенную роль в диссеминации и генерализации процесса, что объясняет частоту септических осложнений и развития ДВС-синдрома в условиях эндотоксинемии.

Выраженность морфологических изменений напрямую зависит от вирулентности *P. aeruginosa*, обусловленной наличием III типа секреторной системы и другими молекулярно-генетическими особенностями. Так, в 2004 году в эксперименте R.S. Smith и соавт. было показано, что штаммы *P. aeruginosa* с мутацией аденилатциклазы *cyuB* вызывают меньшую степень воспалительных изменений по сравнению с бактериями, имеющими мутации *cyuA*.

Под влиянием факторов вирулентности *P. aeruginosa* (токсинов, эластазы, протеаз и др.) происходит повреждение клеток, базальных мембран и структур соединительной ткани, а также угнетение процессов фагоцитоза, клеточного и гуморального иммунитета. Эти факторы лежат в основе хронизации воспаления, возникновения бронхоэктазов и пневмосклероза.

Примерно в половине наблюдений НП, вызванной *P. aeruginosa*, на вскрытии отмечается серозный, серозно-геморрагический или фибринозно-гнойный плеврит. Могут быть также обнаружены изменения в других органах, связанные с септическими проявлениями. Особое внимание на секции следует уделить выявлению хронических воспалительных изменений в верхних дыхательных путях, придаточных пазухах носа, среднем ухе, а также в мочевом тракте, что может быть полезным для понимания патогенеза НП, вызванной *P. aeruginosa*, и её осложнений в каждом конкретном наблюдении.

Для НП, вызываемой *E. coli*, ключевым фактором патогенеза является гематогенное распространение возбудителя из желудочно-кишечного тракта и мочевых путей. Пневмонические очаги возникают билатерально в нижних долях. Выраженность геморрагического и гнойно-некротического компонентов варьирует в зависимости от вирулентности возбудителя. Экссудат в просветах альвеол полиморфный, однако, как правило, мононуклеары и макрофаги преобладают над нейтрофильными гранулоцитами.

Клебсиеллёзы представляют группу заболеваний, вызываемых различными бактериями рода *Klebsiella*. НП, вызванные различными штаммами *K. pneumoniae*, по-видимому, характеризуются относительно одинаковыми клинико-анатомическими проявлениями. Примечательно, что до широкого использования антибиотиков клебсиеллёзная пневмония встречалась относительно редко. В настоящее время она является одной из самых частых разновидностей бактериальной пневмонии, вызываемой грамотрицательной флорой. Обычно этот возбудитель имеет отношение к внебольничной пневмонии, однако в настоящее время *K. pneumoniae* часто вызывает и НП. В литературе представлено описание полувекковой давности о развитии в послеоперационном периоде НП у 14 больных, которым интратрахеальный наркоз проводился врачом-носителем *K. pneumoniae* [119].

В отличие от внебольничной пневмонии, вызванной *K. pneumoniae*, НП той же этиологии, как правило, не бывает лobarной или субlobарной (классическая Фридендеровская пневмония) и относится к очаговым пневмониям. Внебольничная и нозокомиальная пневмонии, вызванные *K. pneumoniae*, часто развиваются у ослабленных больных, с нарушениями питания, а также у страдающих хроническим алкоголизмом. В группу риска НП, вызванной *K. pneumoniae*, входят также больные ХОБЛ, сахарным диабетом, циррозом печени, а также получающие иммуносупрессивную терапию. Патогенез таких НП обычно связан с аспирацией.

При макроскопическом исследовании лёгких больных, погибших от клебсиеллёзной НП, определяются крупные округлой формы очаги поражения, локализующиеся преимущественно в задних отделах. В других отделах лёгких отмечаются более мелкие участки поражения. Эти очаги на ощупь плотной консистенции, серого или серовато-розового цвета и слегка зернистого вида на разрезе. Достаточно характерным макроскопическим признаком НП, вызванной *K. pneumoniae*, является выделение с поверхности разреза очагов слизистогноевидной розовой жидкости, имеющей запах

пригорелого мяса. *K. pneumoniae* продуцируют капсулярные полисахариды, придающие слизистую, клейкую консистенцию экссудату и вязкий, желатинозный вид мокроте.

Наряду с этим обычно наблюдаются участки некроза клиновидной формы, основание которых обращено к плевре. Характерными признаками являются кровоизлияния, а также абсцедирование.

На гистологических препаратах наблюдаются обширные безвоздушные участки, в которых альвеолы, альвеолярные ходы и бронхиолы заполнены рыхлым экссудатом с преобладанием нейтрофилов. Нити фибрина локализуются преимущественно по периферии долек вблизи соединительнотканых перегородок. В участках поражения всегда выявляется большое количество палочек *K. pneumoniae*, располагающихся попарно или короткими цепочками, в том числе и имеющих полисахаридные капсулы. В центральных отделах пневмонических очагов большая часть палочек фагоцитирована. На периферии очагов бактерии лежат в основном свободно, местами полностью заполняя просветы альвеол. Кроме того, по периферии обычно имеется зона альвеол, полностью или частично заполненная густым серозным экссудатом с наличием небольшого количества возбудителей. В окружающей ткани могут встречаться инфаркты различных размеров с четко выраженным демаркационным воспалением. В кровеносных сосудах нередко отмечаются тромбы. При длительном течении процесса наблюдаются лимфангиты и лимфадениты. В просвете лимфатических сосудов, помимо лейкоцитов, выявляется большое количество *K. pneumoniae*.

Патогенез пневмоний, обусловленных *H. influenzae*, связан исключительно с аэрогенным (аспирационным) путём распространения инфекции. Факторами риска являются ХОБЛ, вирусные инфекции и ВИЧ-инфекция. *H. influenzae* распространяются по внутренней поверхности верхних дыхательных путей, повреждают реснитчатый аппарат, блокируют продукцию IgA. *H. influenzae* являются относительно редкими возбудителями НП, с большей частотой они выявляются при внебольничной пневмонии в детском возрасте.

Очаги НП, вызванной *H. influenzae*, имеют небольшие размеры, локализуются преимущественно в задних отделах лёгких, сероватого цвета на разрезе. На ранних стадиях процесса отмечается серозный, затем серозно-гнойный экссудат с большим количеством микроорганизмов. Последние представляют собой прямые палочки с закруглёнными концами, которые слабо окрашиваются анилиновыми красителями. На поздних стадиях центральные зоны пневмонических очагов пред-

ставлены лейкоцитарным экссудатом без микроорганизмов. По периферии наблюдается зона серозного воспаления с большим количеством свободно расположенных бактерий.

Также к редким возбудителям НП относится *Legionella pneumophila*. Легионеллы выявляются в 1–8% наблюдений так называемых пневмоний неясной этиологии. Обычно поражаются несколько долей, развивается сначала мелкоочаговая, а затем сливная бронхопневмония. На разрезе очаги сероватые, серовато-красноватые, с ржавым оттенком. Нередко отмечается абсцедирование, серозный или серозно-фибринозный плеврит.

При микроскопическом изучении в альвеолах выявляется экссудат, состоящий из нейтрофилов и макрофагов, а также небольшого количества эритроцитов и фибрина. Весьма характерным признаком считается наличие некротизированных лейкоцитов с явлениями кариорексиса. Также часто встречаются гиалиновые мембраны и тромбоз мелких кровеносных сосудов. Во всех пневмонических очагах при импрегнации серебром или при помощи иммуногистохимических реакций выявляются *L. pneumophila*, лежащие как свободно в участках некроза и в гиалиновых мембранах, так и внутриклеточно, преимущественно в макрофагах. *Legionella micdadei*, являющаяся возбудителем НП у больных с иммунодефицитными состояниями, обладает слабой кислотоустойчивостью, что требует применения специальных методов окраски. В большинстве бактерий имеются жировые вакуоли, выявляемые при окраске суданом черным. По периферии очагов воспаления легионеллы встречаются гораздо реже.

Возбудители легионеллёзной пневмонии обладают способностью выживать и размножаться в макрофагах, быть устойчивыми к АБП, что обусловлено факторами вирулентности, влияющими на продукцию супероксидов и образование фаголизосом [8, 10].

НП, вызываемая *S. aureus*, по патогенезу подразделяется на две разновидности с гематогенным и аэрогенным путём диссеминации возбудителя в лёгких. Гематогенный путь наблюдается при гнойных поражениях мягких тканей, осложнениях катетеризации и внутривенных манипуляций, гемодиализа, а также бактериального эндокардита правых отделов сердца. В наибольшей степени в процесс вовлекаются периферические отделы нижних долей лёгких, где в норме имеется более интенсивное кровоснабжение. Поражения при гематогенной диссеминации представлены абсцедирующей инфаркт-пневмонией в виде желтоватых гнойных очагов клиновидной формы, основание которых

расположено под плеврой, а в вершине определяется септический тромбоз. Кроме того, округлой формы очаги некротизирующей стафилококковой пневмонии, подвергающиеся гнойному расплавлению, могут быть рассеяны в лёгочной паренхиме.

Аэрогенный путь распространения *S. aureus* наблюдается при пневмонии, осложняющей вирусные инфекции, и при НП_{ИВЛ}. Морфологические изменения представлены очагами бронхопневмонии, сочетающимися с обширными кровоизлияниями, некротическим бронхитом, гнойным расплавлением прилежащей лёгочной паренхимы, абсцедированием и бронхогенной диссеминацией процесса. Микроскопическая картина пневмонии зависит от стадии заболевания. На ранних стадиях в просветах бронхов и альвеолярных ходов выявляется серозный или серозно-геморрагический экссудат с большим количеством стафилококков. Затем пневмонические очаги приобретают характерную зональность: центральная часть представлена некрозом со скоплением стафилококков, затем идет зона лейкоцитарной инфильтрации, периферические области представлены альвеолами, содержащими серозный или фибринозный экссудат.

Для стафилококковой пневмонии весьма характерно развитие фибринозно-гнойного или гнойного плеврита и буллезной эмфиземы. Интерстициальная эмфизема возникает в связи с поступлением воздуха в межплевральную ткань по типу клапанного механизма при деструкции бронха.

При НП, вызванной *S. pneumoniae*, в лёгких возникают солитарные, неправильной формы очаги бронхопневмонии, размером 1–2 см, локализующиеся преимущественно субплеврально. На ранних стадиях некротический центр очагов серовато-красноватого цвета, дряблый, не имеет чётких контуров. На более поздних стадиях участки некроза четко отграничены, на разрезе сероватого или беловатого цвета.

При гистологическом исследовании в участках некроза выявляется большое количество стрептококков. Окружающая ткань лёгких с признаками фибринозного воспаления, по периферии пневмонического очага наблюдается серозный и лейкоцитарный экссудат. В этих участках микроорганизмы не обнаруживаются.

Наряду с вышеописанными изменениями, при стрептококковом поражении лёгких могут отмечаться менее выраженные признаки некроза респираторных отделов при наличии выраженного повреждения бронхов. При этом наблюдается некроз всей стенки бронха, вследствие чего последний имеет вид канала с гнойным содержимым. В перибронхиальной ткани определяется сероз-

ный или фибринозный экссудат, но без признаков бактериального обсеменения. Встречаются также стрептококковые бронхопневмонии и бронхиты с минимально выраженными некротическими изменениями. В таких случаях поражённые бронхи и альвеолы заполнены нейтрофильным экссудатом, затем лейкоциты подвергаются некрозу и экссудат превращается в бесструктурную массу.

НП, вызываемая грибами, встречается редко, в частности при инфицировании лёгких возбудителями *Candida* и *Aspergillus*. Выявление пневмонии, вызванной грибами, является чётким показателем тяжёлого иммунодефицитного состояния, на фоне которого она развилась. Молодые формы грибов *Candida*, размером 2–5 мкм, имеют округлую или овальную форму, иногда отмечается их почкование и образование нитей псевдомицелия. Они окрашиваются анилиновыми красителями, а зрелые и отмирающие формы являются грамтрицательными. Они также выявляются при проведении ШИК-реакции. На препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, микроорганизмы сероватого или розоватого цвета. Грибы *Aspergillus* имеют вид равномерно септированных нитей (гифов) толщиной 1,5–5 мкм. Они грамтрицательны, но окрашиваются гематоксилином. При ШИК-реакции отмечается слабое окрашивание молодых форм грибов. За последние годы в нашей практике были наблюдения мукормикоза с поражением лёгких и средостения.

Первоначально в лёгких в окружности грибов отмечается накопление нейтрофилов, макрофагов и серозной жидкости. Часть микроорганизмов фагоцитированы. Макроскопически выявляются небольшие безвоздушные участки сероватого или серовато-красноватого цвета, как правило, с чёткой границей, и катаральный бронхит. В дальнейшем отмечается развитие грануляционной ткани с наличием лимфоидных, эпителиоидных и гигантских многоядерных клеток, которые формируют гранулёмы. Последние при разрезе ткани лёгких имеют вид сероватых плотных очагов.

Исходы и осложнения НП не имеют существенных отличий от других пневмоний, они складываются из лёгочных и внелёгочных изменений. Определённая специфика обусловлена этиологическим фактором и устойчивостью возбудителей к АБП. В этой связи важное значение имеет феномен т.н. «неразрешающейся» пневмонии, для которой характерна хронизация морфологических изменений в лёгких.

После длительной ИВЛ с высокими концентрациями кислорода в ткани лёгких происходит утолщение межальвеолярных перегородок за счёт

увеличения количества ретикулиновых волокон, пролиферации фибробластов и альвеолоцитов. Наряду с этим редуцируются капилляры и нарушается их архитектура. Эти изменения имеют неспецифический характер и имеют сходство с хронической интерстициальной пневмонией, а также с хроническими формами фиброзирующего альвеолита [120].

Таким образом, патологоанатомическая картина НП_{ИВЛ} складывается из изменений, обусловленных воспалением, вызванным определённым микроорганизмом или несколькими возбудителями, и развивающихся на фоне повреждений, связанных с ИВЛ.

Для получения полноценных данных о морфологическом субстрате НП, а также о её роли в танатогенезе необходимо проведение макроскопического, бактериологического, гистологического изучения биопсийного, операционного и аутопсийного материала.

Высокоинформативным и специфичным методом прижизненной морфологической диагностики НП считается микроскопическое исследование препаратов слизи нижних дыхательных путей, полученной при эндотрахеальной аспирации, а также в бронхоальвеолярном лаваже или при помощи «защищённой» щётки. Проведение открытой биопсии ткани лёгкого позволяет провести комплексное морфологическое и микробиологическое исследование имеющихся инфильтратов и провести дифференциальную диагностику острого респираторного дистресс-синдрома, повреждения лёгкого, обусловленного ИВЛ, или нозокомиальной пневмонии. Методика проведения открытой биопсии лёгкого является вполне безопасной процедурой, в том числе у больных, находящихся на ИВЛ [121].

Выявление очагов ранней НП на вскрытии необходимо проводить с должной тщательностью. При увеличении размеров очагов они становятся заметными при макроскопическом исследовании: множественные, преимущественно мелкие, диаметром 5 мм, располагающиеся на фоне более светлых участков непоражённой паренхимы лёгкого. При надавливании с поверхности разреза ткани лёгкого может выделяться мутное содержимое. Достаточно чётким признаком наличия очага пневмонии является проведение пробы с погружением кусочка (размером 2–3 мм) в воду, где он тонет.

Весьма важным является проведение во время аутопсии бактериоскопического исследования. Взятие материала для такого исследования целесообразнее осуществлять самому прозектору или его помощнику. Для этого необходимо сделать

несколько мазков или лучше отпечатков с поверхности разреза различных участков лёгкого. Мазки и/или отпечатки надо делать сразу после разреза ткани, поскольку выделяющаяся с поверхности разреза кровь значительно изменит состав клеток мазка и затруднит его исследование. При взятии кусочков для бактериологического и вирусологического исследований необходимо соблюдать правила стерильности.

Полученные препараты окрашивают 1–2% раствором метиленового синего путем нанесения нескольких капель на мазок, предварительно фиксированный нагреванием или в метиловом спирте, а также в смеси Никифорова. Мазки, кроме того, окрашивают по Граму и по Романовскому–Гимза. Наготовых препаратах оценивают клеточный состав экссудата, устанавливают наличие или отсутствие грамположительной и грамотрицательной микрофлоры, а также фагоцитоз микроорганизмов.

Для проведения полноценных клиничко-анатомических сопоставлений патологоанатом после установления основного, фоновых и сопутствующих заболеваний совместно с клиницистами выясняет особенности патогенеза НП, определяет её роль в летальном исходе и место в структуре клинического и окончательного патологоанатомического диагнозов.

В большинстве наблюдений патологоанатом на основании результатов вскрытия определяет НП как осложнение первоначальной причины смерти (основного заболевания) и считает её непосредственной причиной смерти [107]. Обычно такая рубрификация окончательного диагноза не вызывает возражений у клинициста. Однако необходимо более тщательное выяснение роли НП в танатогенезе по результатам аутопсии умерших больных, перенесших критические и терминальные состояния, поскольку у них, как правило, имеется комплекс признаков полиорганной недостаточности. Кроме того, непосредственной причиной смерти могут явиться смертельные осложнения НП, в том числе септические. Общий уровень летальности от различных осложнений НП_{ИВЛ} колеблется от 25% до 50%, в то время как сама НП_{ИВЛ} является непосредственной причиной смерти в 27% случаев [44]. Логика клиничко-патологоанатомических сопоставлений в большинстве наблюдений НП, очевидно, не позволяет определить её как основное заболевание (первоначальную причину смерти), за крайне редким исключением недиагностированных при жизни пневмоний, сыгравших основную роль в летальном исходе.

Литература

1. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и соавт. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей. Пульмонология 2005; 3: 13-36.
2. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н. и соавт. Нозокомиальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации. Инфекции и антимикробная терапия 2003; 5-6: 124-129.
3. Bellomo R., Bagshaw S.M., Evidence-based medicine: classifying the evidence from clinical trials--the need to consider other dimensions. Crit Care 2006; 10(5): 232.
4. Hospital-acquired pneumonia in adults: diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy, and preventive strategies. A consensus statement, American Thoracic Society, November 1995. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153(5): 1711-25.
5. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171(4): 388-416.
6. Kirtland S.H., et al. The diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a comparison of histologic, microbiologic, and clinical criteria. Chest 1997; 112(2): 445-57.
7. Fagon J.Y., et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation. Prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. Am Rev Respir Dis 1989; 139(4): 877-84.
8. Montravers P., et al. Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: results of the Eole study. Crit Care Med 2002; 30(2): 368-75.
9. Rello J., et al. Impact of previous antimicrobial therapy on the etiology and outcome of ventilator-associated pneumonia. Chest 1993; 104(4): 1230-5.
10. Trouillet J.L., et al. Ventilator-associated pneumonia caused by potentially drug-resistant bacteria. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157(2): 531-9.
11. Celis, R. et al., Nosocomial pneumonia. A multivariate analysis of risk and prognosis. Chest, 1988; 93(2): 318-24.
12. Kollef, M.H., et al., The effect of late-onset ventilator-associated pneumonia in determining patient mortality. Chest 1995; 108(6): 1655-62.
13. Bregeon F., et al. Is ventilator-associated pneumonia an independent risk factor for death? Anesthesiology 2001; 94(4): 554-60.
14. Rello J., et al. Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160(2): 608-13.
15. Эпидемиологическое наблюдение: принципы организации и методы проведения. Методические рекомендации. СПб, 2004; 19 с.
16. Белобородов В.Б., Современный взгляд на лечение и профилактику инфекций в ОРИТ. М, 2005.
17. Alberti C., et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med 2002; 28(2): 108-21.
18. Климова Г.М., Акимкин В.Г., Карлун Н.А. и соавт. Эпидемиология и профилактика септических инфекционных осложнений у больных отделений реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика 2006; 3 (28): 33-37.
19. Gastmeier P., et al. Five years working with the German nosocomial infection surveillance system (Krankenhaus Infektions Surveillance System). Am J Infect Control 2003; 31(5): 316-21.
20. Morehead R.S., Pinto S.J., Ventilator-associated pneumonia. Arch Intern Med 2000; 160(13): 1926-36.
21. Ricard J.C.G., Boucherie M., et al. VAPWAY project: A European audit of VAP prevention practices. Int Care Med 2008; 34 (Suppl 1)(S 36).
22. Dodek P., et al. Evidence-based clinical practice guideline for the prevention of ventilator-associated pneumonia. Ann Intern Med 2004; 141(4): 305-13.
23. Richards M.J. et al. Nosocomial infections in combined medical-surgical intensive care units in the United States. Infect Control Hosp Epidemiol 2000; 21(8): 510-5.
24. Vincent, J.L. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995; 274(8): 639-44.
25. Vincent J.-L., European Prevalence of Infection in Intensive Care. EPIC II study. 28th ISICEM, 2008.
26. Baker A.M., Meredith J.W., Haponik E.F. Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153(1): 343-9.
27. Craig C.P., Connelly S. Effect of intensive care unit nosocomial pneumonia on duration of stay and mortality. Am J Infect Control 1984; 12(4): 233-8.
28. Cunnion K.M., et al. Risk factors for nosocomial pneumonia: comparing adult critical-care populations. Am J Respir Crit Care Med 1996; 153(1): 158-62.
29. Cook D.J., Kollef M.H. Risk factors for ICU-acquired pneumonia. JAMA 1998; 279(20): 1605-6.
30. Soo Hoo G.W., et al. Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. Chest 2005; 128(4): 2778-87.
31. Craven D.E. Epidemiology of ventilator-associated pneumonia. Chest 2000; 117(4 Suppl 2): 186S-187S.
32. Craven D.E., Steger K.A. Epidemiology of nosocomial pneumonia. New perspectives on an old disease. Chest 1995; 108(2 Suppl): 1S-16S.
33. Papazian L., et al. Effect of ventilator-associated pneumonia on mortality and morbidity. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154(1): 91-7.
34. Heyland D.K., et al. The attributable morbidity and mortality of ventilator-associated pneumonia in the critically ill patient. The Canadian Critical Trials Group. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159(4 Pt 1): 1249-56.
35. Bercault, N. and T. Boulain, Mortality rate attributable

- to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit Care Med* 2001; 29(12): 2303-9.
36. Rello J., et al. Why do physicians not follow evidence-based guidelines for preventing ventilator-associated pneumonia?: a survey based on the opinions of an international panel of intensivists. *Chest* 2002; 122(2): 656-61.
 37. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З. и соавт. Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией лёгких (НП_{ИВЛ}), у хирургических больных. М, 2000: 43с.
 38. Hunter J., Annadurai S., Rothwell M. Diagnosis, management and prevention of ventilator-associated pneumonia in the UK. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24(11): 971-7.
 39. Kollef M.H. The prevention of ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 1999; 340(8): 627-34.
 40. Shorr A.F., Kollef M.H. Ventilator-associated pneumonia: insights from recent clinical trials. *Chest* 2005; 128(5 Suppl 2): 583S-591S.
 41. Chastre J., Fagon J.Y. Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(7): 867-903.
 42. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med* 2006; 355(25): 2619-30.
 43. Chinsky K.D. Ventilator-associated pneumonia: is there any gold in these standards? *Chest* 2002; 122(6): 1883-5.
 44. Fagon J.Y., et al. Nosocomial pneumonia in ventilated patients: a cohort study evaluating attributable mortality and hospital stay. *Am J Med* 1993; 94(3): 281-8.
 45. Masterton R.G., et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 2008; 62(1): 5-34.
 46. Public health focus: surveillance, prevention, and control of nosocomial infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 41(42): 783-7.
 47. Torres A., et al. Defining, treating and preventing hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med* 2009; 35(1): 9-29.
 48. Sirvent J.M., et al. Tracheal colonisation within 24 h of intubation in patients with head trauma: risk factor for developing early-onset ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2000; 26(9): 1369-72.
 49. Drakulovic M.B., et al. Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354(9193): 1851-8.
 50. Ibrahim, E.H., et al. Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26(3): 174-81.
 51. Craven D.E., Driks M.R. Nosocomial pneumonia in the intubated patient. *Semin Respir Infect* 1987; 2(1): 20-33.
 52. Craven D.E., et al. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133(5): 792-6.
 53. Winterbauer R.H., et al. Aspirated nasogastric feeding solution detected by glucose strips. *Ann Intern Med* 1981; 95(1): 67-8.
 54. Holzapfel L., et al. Influence of long-term oro- or nasotracheal intubation on nosocomial maxillary sinusitis and pneumonia: results of a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1993; 21(8): 1132-8.
 55. Adair C.G., et al. Implications of endotracheal tube biofilm for ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 1999; 25(10): 1072-6.
 56. Pingleton S.K., Hinthorn D.R., Liu C. Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation. Multiple sources of tracheal colonization include the stomach. *Am J Med* 1986; 80(5): 827-32.
 57. Torres A., et al. Pulmonary aspiration of gastric contents in patients receiving mechanical ventilation: the effect of body position. *Ann Intern Med* 1992; 116(7): 540-3.
 58. Pugin J., et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143(5 Pt 1): 1121-9.
 59. Luna C.M., et al. Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. *Crit Care Med* 2003; 31(3): 676-82.
 60. Chastre J., et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290(19): 2588-98.
 61. Samama M.M., et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341(11): 793-800.
 62. Geerts W., Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest* 2003; 124(6 Suppl): 357S-363S.
 63. Attia J., et al. Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001; 161(10): 1268-79.
 64. Colwell C.W. Recent advances in the use of low molecular weight heparins as prophylaxis for deep vein thrombosis. *Orthopedics* 1994; 17 Suppl: 5-7.
 65. Geerts W.H., et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335(10): 701-7.
 66. Vanek V.W. Meta-analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high to knee-high sleeves. *Am Surg* 1998; 64(11): 1050-8.
 67. Agu O., Hamilton G., Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg* 1999; 86(8): 992-1004.
 68. Cook D.J., et al. Stress ulcer prophylaxis in the critically ill: a meta-analysis. *Am J Med* 1991; 91(5): 519-27.
 69. Levy M.J., et al. Comparison of omeprazole and ranitidine for stress ulcer prophylaxis. *Dig Dis Sci* 1997; 42(6): 1255-9.
 70. Conrad S.A., et al. Randomized, double-blind comparison of immediate-release omeprazole oral suspension versus

- intravenous cimetidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill patients. *Crit Care Med* 2005; 33(4): 760-5.
71. Kahn J.M., Doctor J.N., Rubinfeld G.D. Stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: integrating evidence and judgment using a decision analysis. *Intensive Care Med* 2006; 32(8): 1151-8.
72. Turgeon A.F., et al. Meta-analysis: intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2007. 146(3): 193-203.
73. Laupland K.B., Kirkpatrick A.W., Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults A systematic review and meta-analysis*. *Crit Care Med* 2007.
74. Kreymann K.G., et al. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35(12): 2677-85.
75. Colin G., Annane D. Corticosteroids and human recombinant activated protein C for septic shock. *Clin Chest Med* 2008; 29(4): 705-12, x.
76. Patterson T.F., et al. A nosocomial outbreak of *Branhamella catarrhalis* confirmed by restriction endonuclease analysis. *J Infect Dis* 1988. 157(5): 996-1001.
77. Brochard L., et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1995. 333(13): 817-22.
78. Ferrer M., et al. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(12): 1438-44.
79. Confalonieri M., et al. Respiratory intensive care units in Italy: a national census and prospective cohort study. *Thorax* 2001; 56(5): 373-8.
80. Ferrer M., et al. Noninvasive ventilation during persistent weaning failure: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(1): 70-6.
81. Antonelli M., et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med* 2001; 27(11): 1718-28.
82. Wheeler A.P., Carroll F.E. Bernard G.R. Radiographic issues in adult respiratory distress syndrome. *New Horiz* 1993; 1(4): 471-7.
83. Malbouisson L.M., et al. Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. CT Scan ARDS Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(6): 2005-12.
84. Malbouisson L.M., et al. Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(6): 1444-50.
85. Mancebo J. Permissive hypercapnia in ARDS. *Intensive Care Med* 1998; 24(12): 1339-40.
86. Lodato R.F. Oxygen toxicity. *Crit Care Clin* 1990; 6(3): 749-65.
87. Amato M.B., et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995. 152(6 Pt 1): 1835-46.
88. Mancebo J., et al. Comparison of the effects of pressure support ventilation delivered by three different ventilators during weaning from mechanical ventilation. *Intensive Care Med* 1995; 21(11): 913-9.
89. Brochard L., et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trail Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(6): 1831-8.
90. Ranieri V.M., et al. Cardiorespiratory effects of positive end-expiratory pressure during progressive tidal volume reduction (permissive hypercapnia) in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995; 83(4): 710-20.
91. Eichacker P.Q., et al. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(11): 1510-4.
92. Jonson B., et al. Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(4 Pt 1): 1172-8.
93. Lu, Q., et al., Assessment of PEEP-induced reopening of collapsed lung regions in acute lung injury: are one or three CT sections representative of the entire lung? *Intensive Care Med*, 2001. 27(9): p. 1504-10.
94. Dreyfuss D., Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157(1): 294-323.
95. Протокол ведения больных, диагностика и интенсивная терапия СОПЛ и ОРДС. Методические рекомендации Федерации анестезиологов-реаниматологов РФ. 2006.
96. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342(18): 1301-8.
97. Bone R.C. The ARDS lung. New insights from computed tomography. *JAMA* 1993; 269(16): 2134-5.
98. Ward N.S. Effects of prone position ventilation in ARDS. An evidence-based review of the literature. *Crit Care Clin* 2002; 18(1): 35-44.
99. Stiller K. Physiotherapy in intensive care: towards an evidence-based practice. *Chest* 2000; 118(6): 1801-13.
100. Graham W.G., Bradley D.A. Efficacy of chest physiotherapy and intermittent positive-pressure breathing in the resolution of pneumonia. *N Engl J Med* 1978; 299(12): 624-7.
101. Kirilloff L.H., et al. Does chest physical therapy work? *Chest* 1985; 88(3): 436-44.
102. Hess D.R. The evidence for secretion clearance techniques. *Respir Care* 2001; 46(11): 1276-93.
103. Choe K.H., et al. Closing volume influences the postural effect on oxygenation in unilateral lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(6): 1957-62.
104. Clini E.M., et al. Intrapulmonary percussive ventilation

- in tracheostomized patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2006; 32(12): 1994-2001.
105. Rosenthal V.D., Guzman S., Safdar N. Reduction in nosocomial infection with improved hand hygiene in intensive care units of a tertiary care hospital in Argentina. *Am J Infect Control* 2005; 33(7): 392-7.
106. Мишнёв О.Д. Патологическая анатомия ОРДС. Острый респираторный дистресс-синдром, 2007, Москва: Литтерра. 237 с.
107. Тимофеев И.В. Патология лечения. 1999, Санкт-Петербург: Северо-Запад.
108. Torres A., et al. Incidence, risk, and prognosis factors of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(3): 523-8.
109. Гульдяев В.Г., Структурные изменения легких и некоторые вопросы патогенеза легочных осложнений при искусственной вентиляции в послеоперационном периоде. Автореф. дисс ... канд. мед. наук. 1977, Москва.
110. Santos C.C., Slutsky A.S. Mechanotransduction, ventilator-induced lung injury and multiple organ dysfunction syndrome. *Intensive Care Med* 2000; 26(5): 638-42.
111. Escande B., et al. [Secondary surfactant deficiencies.]. *Arch Pediatr* 2004; 11(11): 1351-9.
112. Пермяков Н.К. Патология реанимации и интенсивной терапии. 1985, М.: Медицина.
113. Голубев А.М., Лысенко Д.В. и др. ИВЛ-индуцированное острое повреждение легких (экспериментальное, морфологическое исследование) *Общая реаниматология* 2006; 4: 8-11.
114. Fabregas N., et al. Histopathologic and microbiologic aspects of ventilator-associated pneumonia. *Anesthesiology* 1996; 84(4): 760-71.
115. Rouby J.J. Histology and microbiology of ventilator-associated pneumonias. *Semin Respir Infect* 1996; 11(1): 54-61.
116. Kuhn Ch., Craighead J.E., et al., *Infections of the lung*. 10th ed. Anderson's Pathology. 1996, St. Louis: Mosby Inc. 1488-98.
117. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 2004, Ph. L: Elsevier.
118. Britigan B.E., et al. Interaction of the *Pseudomonas aeruginosa* secretory products pyocyanin and pyochelin generates hydroxyl radical and causes synergistic damage to endothelial cells. Implications for *Pseudomonas*-associated tissue injury. *J Clin Invest* 1992; 90(6): 2187-96.
119. Zurn L., Schafnitzl I. [The possibility of artificial pneumococcal infection in intratracheal anesthesia.]. *Langenbecks Arch Klin Chir Ver Dtsch Z Chir* 1952; 271(6): 540-6.
120. Matsubara O., et al. Pathological changes of the lungs after prolonged inhalation of high concentrations of oxygen. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1986. 408(5):461-74.
121. Papazian L., et al. Open-lung biopsy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1998; 88(4):935-44.

УДК 616.24-002.363

Инфекции дыхательных путей: новый взгляд на старые проблемы

И.В. Андреева, О.У. Стецюк

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

Инфекции дыхательных путей, являясь самыми частыми инфекционными заболеваниями у человека, могут стать причиной серьезных осложнений и причинить значительный экономический ущерб. В связи с этим крайне важно обеспечить адекватное лечение различных нозологических форм респираторных инфекций, решить вопрос о необходимости назначения антибактериальной терапии, выбрать препараты, наиболее активные в отношении предполагаемых возбудителей. В последнее время появляется все больше данных, которые заставляют пересмотреть традиционные взгляды на этиологию и патогенез инфекций дыхательных путей.

Это касается и обнаружения ранее неизвестных свойств у давно известных микроорганизмов, и переоценки этиологической значимости «атипичных патогенов» при острых респираторных инфекциях, заболеваниях верхних дыхательных путей, бронхов и ЛОР-органов. В представленном обзоре предпринята попытка обобщить имеющиеся сведения, касающиеся новых взглядов на этиологические и патогенетические аспекты, а также современные подходы к антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей.

Ключевые слова: инфекции дыхательных путей, этиология, атипичные возбудители.

Respiratory Tract Infections: New View on the Old Problem

I.V. Andreeva, O.U. Stetsiouk

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Respiratory tract infections are the most common human infectious diseases. These infections may cause serious complications and cause tremendous economic losses. Therefore the adequate treatment of different types of respiratory infections, consideration regarding the need for antimicrobial therapy and the rational choice of antibiotics highly active against the presumptive pathogens are of extreme importance. During the last years increasingly more data arise, which fairly change the traditional conceptions regarding etiology and pathogenesis of respiratory tract infections. This new knowledge

includes the discovery of some previously unknown characteristics in universally recognized pathogens and also the reappraisal of the role of atypical pathogens in acute respiratory infections, various respiratory tract disorders. Authors of the present review made an attempt to summarize the presently available data supporting new views regarding different aspects of etiology and pathogenesis and contemporary approaches to antimicrobial therapy of respiratory tract infections.

Key words: respiratory tract infections, etiology, atypical pathogens

Контактный адрес:

Ирина Вениаминовна Андреева

Эл. почта: andreeva@antibiotic.ru

Несмотря на совершенствование профилактических и лечебных методик, а также появление в арсенале врачей новых высокоэффективных лекарственных средств, инфекции дыхательных путей продолжают оставаться важнейшей проблемой современной медицины, что связано с высоким уровнем заболеваемости как детей, так и взрослого населения, нередкими осложнениями и значительным экономическим ущербом, причиняемым острыми респираторными заболеваниями. Так, ежегодные экономические затраты на терапию инфекций дыхательных путей (исключая грипп) приближаются к 40 млрд долларов США, при этом прямые медицинские затраты (посещение врача, вызовы неотложной помощи, стоимость назначенного лечения) составляют 17 млрд долларов, а непрямые (пропущенные дни учебы и рабочие дни) – 22,5 млрд долларов США [1].

В последнее время появляется все больше данных, которые заставляют пересмотреть традиционные взгляды на этиологию и патогенез инфекций дыхательных путей. С одной стороны, это касается обнаружения ранее неизвестных свойств у давно известных патогенов, которые помогают им противостоять антимикробным препаратам. С другой стороны, обсуждается роль атипичных патогенов (*Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*) в этиологии не только инфекций нижних дыхательных путей (в частности внебольничной пневмонии, что уже хорошо известно), но и инфекций верхних дыхательных путей и острого бронхита.

В данной публикации предпринята попытка обобщить сведения, касающиеся новых взглядов на этиологические и патогенетические аспекты, а также современные подходы к антибактериальной терапии инфекций дыхательных путей.

Острый тонзиллофарингит

Традиционно считается, что наиболее частыми этиологическими агентами острого тонзиллофарингита являются вирусы (риновирусы, доля которых в этиологической структуре составляет 20%, коронавирусы – более 5%, аденовирусы – около 5%, вирусы парагриппа и др.) и стрептококки, а именно, β -гемолитический стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*) – 15–30%, β -гемолитические стрептококки групп С и G (5–10%); в редких случаях встречается смешанная аэробно-анаэробная микрофлора, другие бактериальные патогены – *Neisseria gonorrhoeae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Arcanobacterium haemolyticum* (ранее *Corynebacterium haemolyticum*), *Yersinia enterocolitica*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae* [2]. В 30%

случаев этиологию острого тонзиллофарингита установить не удается.

Известно, что β -гемолитический стрептококк группы А (БГСА) – единственный распространенный возбудитель тонзиллофарингита, при выделении которого показана антимикробная терапия, причем целью назначения антибиотиков является не только устранение симптомов тонзиллофарингита, а, прежде всего, эрадикация БГСА из ротоглотки и профилактика возникновения поздних иммуноопосредованных осложнений (ревматической лихорадки и острого гломерулонефрита) [3]. Учитывая природную чувствительность БГСА к β -лактамам, препаратами выбора в терапии БГСА-тонзиллофарингита являются пенициллины, но при наличии в анамнезе аллергических реакций на β -лактамы – макролиды и линкозамиды [4, 5].

В последние годы появился ряд сообщений о случаях неэффективности применения пенициллина для эрадикации *S. pyogenes* со слизистой миндалин и задней стенки глотки, частота встречаемости которых может достигать 30–40% [6–8]. Среди основных причин неудачной эрадикации выделяют низкую комплаентность 10-дневных курсов пенициллина, повторное заражение стрептококками от инфицированного окружения, инактивация пенициллина ко-патогенами полости рта, явление толерантности стрептококков к пенициллину и др. [8].

Еще одной недавно установленной причиной неэффективности эрадикации *S. pyogenes* является наличие способности у пиогенного стрептококка проникать в эпителиальные клетки слизистых оболочек, притом что далеко не все антибактериальные препараты способны эффективно воздействовать на внутриклеточно локализованные патогены.

В ходе исследования, выполненного E.L. Kaplan с соавт. на культуре эпителиальных клеток слизистой оболочки глотки человека (HEp-2), проводилось изучение жизнеспособности внутриклеточно локализованных БГСА после воздействия антибиотиков, рекомендованных для лечения БГСА-инфекций [9]. Результаты воздействия препаратов (пенициллин, эритромицин, азитромицин, цефалотин и клиндамицин) оценивались с применением трёх методик: электронной микроскопии ультратонких срезов внутриклеточно локализованных БГСА, подтверждения наличия антибиотика в эпителиальных клетках и специальной оценки жизнеспособности внутриклеточно локализованных *S. pyogenes* после воздействия препаратов. Как оказалось, пиогенные стрептококки, локализованные внутри клеток, сохраняли жизнеспособность, несмотря на воздействие на эпителиальные клетки пенициллина. В то же время антибиотики группы

макролидов (азитромицин и эритромицин) оказывали бактерицидное действие на данные микроорганизмы. Результаты электронной микроскопии подтвердили отсутствие внутриклеточной фрагментации БГСА (свидетельствующей об их гибели) после воздействия пенициллина, в то время как после воздействия макролидов отмечалась явная фрагментация микроорганизмов. Цефалотин и клиндамицин превосходили пенициллин, но уступали эритромицину и азитромицину по эффективности разрушения внутриклеточно локализованных БГСА. Полученные данные позволяют сделать заключение о том, что причиной неэффективности эрадикации *S. pyogenes* у ряда пациентов является внутриклеточное расположение БГСА и недостаточная способность пенициллина проникать в эпителиальные клетки [9].

В последние годы появились данные, свидетельствующие о важной роли бактериальных биопленок при инфекциях ЛОР-органов, снижающих чувствительность возбудителей к антибиотикам [10]. Предполагают, что БГСА также способен к образованию биопленок [11]. Макролиды, в частности азитромицин, хорошо проникают через биологические мембраны, а также в некоторые биопленки, и в этом отношении имеют преимущество перед β -лактамами антибиотиками [12].

Использование макролидов в качестве основных средств для лечения больных с острым тонзиллофарингитом привлекает все большее внимание в связи с тем, что зачастую в качестве этиологических агентов заболевания могут выступать *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* [13]. Следует отметить, что пока до конца не ясно, являются ли эти атипичные возбудители ко-патогенами или ключевыми этиологическими агентами острого тонзиллофарингита, а также сложно говорить об исходах этих инфекций в тех случаях, когда антибиотики не назначаются [14, 15].

С целью определения роли атипичных возбудителей в этиологии острого фарингита были обследованы 127 пациентов в возрасте от 6 мес до 14 лет (средний возраст 5,33 года) с данным заболеванием и параллельно 130 здоровых детей того же возраста (контрольная группа) – на предмет выявления бактериальных и вирусных возбудителей с использованием ПЦР для исследования назофарингеального аспирата, мазков с задней стенки глотки и серологического исследования в парных сыворотках [16]. Полученные результаты представлены в табл. 1.

Острая микоплазменная инфекция была диагностирована серологически (титр специфических IgM $\geq 1:100$ и/или 4-кратное нарастание титра IgG) у всех пациентов, инфицированных *M. pneumoniae*. Диагноз был подтвержден с использованием ПЦР-диагностики у 16 пациентов с фарингитом (64%) и ни у одного ребенка из контрольной группы. Острая инфекция, вызванная *S. pneumoniae*, была диагностирована серологически (4-кратное нарастание титра IgG) у 10 из 17 инфицированных пациентов и у 2 детей контрольной группы и подтверждена ПЦР-диагностикой у 60% пациентов и ни у одного ребенка из контрольной группы.

Таким образом, в данном исследовании была подтверждена этиологическая роль вирусов (прежде всего аденовирусов и РС-вирусов) при остром фарингите. Среди бактериальных возбудителей достаточно часто выделялся *S. pyogenes*, нередко в ассоциации с другими вирусами и бактериями, являющимися этиологическими агентами данного заболевания. Проведенное исследование также продемонстрировало, что пиогенный стрептококк может присутствовать и у здоровых лиц, что затрудняет разделение пациентов на носителей и лиц с истинной инфекцией. Кроме того, полученные данные свидетельствуют о роли атипичных микроорганизмов (прежде всего *M. pneumoniae*) в

Таблица 1. Сравнительная частота выделения различных микроорганизмов при остром фарингите и у здоровых детей [16]

Выделенные микроорганизмы	Группа пациентов с острым фарингитом (n=127)		Контрольная группа (здоровые дети, n=130)		p
	абс.	%	абс.	%	
Вирусы:	43	33,8	5	3,8	<0,0001
аденовирусы	34	26,8	4	3,1	<0,0001
РС-вирусы	27	21,3	1	0,8	<0,0001
Бактериальные патогены:	34	26,0	26	20	0,256
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	25	19,7	3	2,3	<0,0001
<i>Streptococcus pyogenes</i>	24	18,9	21	16,2	0,678
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	17	13,4	2	1,5	0,0006
Вирусы + бактерии	26	20,5	0		<0,0001

развитии острого фарингита, что подтверждается крайне редким выделением данного патогена у здоровых детей, а *S. pneumoniae*, скорее всего, выступает в роли ко-патогена. Микоплазменная этиология фарингита чаще отмечалась у пациентов с предшествующими рецидивами заболевания, что, возможно, свидетельствует о роли *M. pneumoniae* в персистенции инфекции, а также у детей, у которых были старшие братья и сестры, что подтверждает ранее полученные доказательства внутрисемейной передачи *M. pneumoniae*, где основным резервуаром инфекции выступают дети школьного возраста [17].

Роль атипичных возбудителей подтверждена и при рецидивировании тяжелого острого тонзиллофарингита у детей, которым проводилась тонзиллэктомия [18]. В исследовании сравнивали 2 группы детей: детям 1-й группы (n=59) тонзиллэктомия проводилась по причине тяжести течения рецидивирующего тонзиллофарингита, пациентам 2-й группы (n=59) аденотомия и тонзиллэктомия выполнялись по поводу наличия у них синдрома обструктивного апноэ сна. За предшествующие оперативному вмешательству 6 месяцев у пациентов 1-й группы отмечалось достоверно ($p < 0,05$) большее число эпизодов инфекций дыхательных путей и курсов лечения антибиотиками по сравнению с пациентами 2-й группы (3-12, в среднем 5, по сравнению с 1-4, в среднем 2, эпизодов инфекций и 2-9, в среднем 3, по сравнению с 1-4, в среднем 1, курсов лечения антибиотиками соответственно). Острая инфекция, вызванная атипичными возбудителями, была подтверждена серологически и с использованием ПЦР-диагностики у 48 (40,7%) пациентов, причем статистически достоверно более часто отмечалась среди пациентов, подвергшихся тонзиллэктомии из-за тяжелого рецидивирующего течения тонзиллофарингита (44/59, 74,6%) по сравнению с детьми с синдромом обструктивного апноэ сна (4/59, 6,8%, $p < 0,0001$) (табл. 2).

Таким образом, данное исследование продемонстрировало, что большинство детей с наличием в анамнезе тяжелого течения рецидивирующего тонзиллофарингита инфицированы *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae*.

Аденоидные вегетации

Ряд публикаций посвящены частоте выделения *S. pneumoniae* из аденоидных вегетаций. В исследовании М. Zalesska-Krecicka с соавт. за 3,5-месячный зимне-весенний период было обследовано 110 детей (средний возраст 6,1 лет), подвергшихся аденотомии. По данным ИФА, при исследовании мазков с аденоидных вегетаций положительные результаты на наличие *S. pneumoniae* были получены у 26,4% пациентов [19].

В другом исследовании Е. Normann с соавт. использовали иммуногистохимический метод для выявления *S. pneumoniae* в аденоидных вегетациях 69 детей, которым проводилась аденотомия. По данным иммуногистохимического исследования, *S. pneumoniae* была обнаружена в аденоидах 68 (98,6%) детей. Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствует о частом обнаружении *S. pneumoniae* в аденоидах у детей, подвергшихся аденотомии. В то же время на основании полученных сведений пока сложно сделать вывод о этиологической значимости *S. pneumoniae* у детей с аденоидными вегетациями [20].

Острые респираторные заболевания

Согласно классическим руководствам считается, что большинство случаев так называемых острых респираторных заболеваний, острого бронхита и ларинготрахеита вызваны вирусами и не требуют назначения антибиотиков. Однако в последнее время появляется все больше информации о роли бактериальных возбудителей, прежде всего атипичных патогенов (таких как *M. pneumoniae*, *S. pneumoniae*) в этиологии подобных инфекций особенно

Таблица 2. Частота выделения атипичных патогенов у пациентов, подвергшихся тонзиллэктомии (1-я группа) и аденотомии в сочетании с тонзиллэктомией (2-я группа) [18]

Инфекция	Наличие в анамнезе тяжелого течения рецидивирующего тонзиллофарингита (1-я группа, n=59)		Наличие в анамнезе синдрома обструктивного апноэ сна (2-я группа, n=59)		P
	абс.	%	абс.	%	
Острая инфекция, вызванная <i>M. pneumoniae</i>	31	52,5	3	5,1	<0,0001
Острая инфекция, вызванная <i>S. pneumoniae</i>	9	15,3	0		<0,05
Острая ко-инфекция, вызванная <i>M. pneumoniae</i> и <i>S. pneumoniae</i>	4	6,8	1	1,7	>0,05

у лиц молодого возраста без сопутствующей патологии [21, 22] и у детей [23]. Так, частота инфекции, вызванной *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*, при острых респираторных инфекциях составляет до 10% (в среднем) во внеэпидемический период и может достигать 25–50% во время эпидемических вспышек [21]. По данным польских исследователей, проанализировавших случаи рецидивирующих инфекций дыхательных путей у 6335 детей в возрасте от 3 месяцев до 17 лет, *M. pneumoniae* была причиной 26,9% обострений [24].

M. pneumoniae и *S. pneumoniae* являются причиной в 6–15% случаев острого бронхита [25]. Реальная частота зависит от географического региона, времени года, возраста и популяции пациентов. Так, в популяции детей в возрасте до 5 лет с острым бронхитом частота инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, может достигать 43% [26]. По данным исследования, проведенного в Японии, в ходе которого было обследовано 411 детей, *S. pneumoniae* была выделена в 41,4% случаев острого бронхита и в 24,1% случаев инфекций верхних дыхательных путей [27].

В России описана эпидемическая вспышка внебольничной пневмонии, острого бронхита и ОРЗ в организованной группе людей молодого возраста, которая произошла в декабре 1997 г. – мае 1998 г. [28]. При этом, по данным непрямо́й иммунофлюоресценции, этиологическую роль пневмококка можно было предположить в 81,9% случаев внебольничной пневмонии, в 80% – острого бронхита и 92,5% эпизодов ОРЗ. Однако при этом, по данным ИФА в парных сыворотках, хламидийная этиология острого бронхита была установлена в 60% случаев острого бронхита и 50% эпизодов ОРЗ.

Хламидийная и микоплазменная этиология острого бронхита была также продемонстрирована в японском исследовании, проведенном у детей с острыми инфекциями нижних дыхательных путей [29]. За период с июля 1995 г. по декабрь 1998 г. 1104 ребенка были обследованы с использованием метода микроиммунофлюоресценции с целью выявления *S. pneumoniae* и *M. pneumoniae*. Так, из 799 пациентов с острым бронхитом у 102 (12,8%) детей была диагностирована инфекция, вызванная *S. pneumoniae*, а у 35 (4,4%) пациентов – *M. pneumoniae*. Следует отметить, что пациенты с хламидийной инфекцией были младше и у них чаще отмечались эпизоды свистящего дыхания, чем при инфекции, вызванной *M. pneumoniae*.

Еще более высокая частота выделения респираторных хламидий и микоплазм была установлена в исследовании, проведенном в Великобритании. Из 316 обследованных практически здоровых пациентов с острым бронхитом возбудители были

идентифицированы в 173 случаях (55%), из них бактериальные патогены (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *M. catarrhalis*) были идентифицированы в 82 (25,9%) случаях, атипичные возбудители – в 75 (23,7%) случаях и, в частности *S. pneumoniae* – в 17,4%, *M. pneumoniae* – в 7,3%, вирусы – в 61 (19,3%) случае [30].

В исследовании, проведенном S. Esposito с соавт. [31], был изучен вопрос о том, могут ли *M. pneumoniae* и *S. pneumoniae* вызывать острые инфекции дыхательных путей у детей с рецидивирующими ОРЗ и способна ли специфическая антибактериальная терапия улучшить состояние пациентов при остром заболевании и уменьшить частоту возникновения рецидивов. В исследовании приняло участие 353 ребенка в возрасте от 1 до 14 лет; контрольную группу составили 208 здоровых детей. Пациенты были рандомизированы на терапию азитромицином (10 мг/кг в сутки 3 дня в неделю на протяжении 3 недель) совместно с симптоматической терапией, либо только на получение симптоматической терапии. Острая инфекция, вызванная *M. pneumoniae* и/или *S. pneumoniae*, диагностировалась, если у ребенка отмечалось выраженное нарастание титра специфических антител при исследовании в парных сыворотках и/или в назофарингеальном аспирате обнаруживалась ДНК бактерии. Инфекции, вызванные «атипичными» возбудителями, были диагностированы у 54% пациентов (по сравнению с 3,8% среди здоровых лиц, $p < 0,0001$). Краткосрочный (на протяжении 1 месяца) клинический эффект отмечался значительно более часто среди пациентов, получавших азитромицин совместно с симптоматической терапией, чем среди детей, получавших только симптоматическую терапию, однако различия были статистически значимыми только в группе пациентов с инфекцией, вызванной «атипичными» возбудителями. В то же время долговременный клинический эффект (на протяжении 6 месяцев) достоверно чаще отмечался у пациентов, получавших дополнительно к симптоматической терапии азитромицин, независимо от того, была ли инфекция у этих пациентов вызвана «атипичными» патогенами или другими возбудителями. Авторы полагают, что «атипичные» бактерии, возможно, играют определенную роль в возникновении рецидивирующих инфекций дыхательных путей у детей, и длительная терапия азитромицином может значительно улучшить течение острого эпизода и уменьшить риск возникновения рецидивов [31].

В другом исследовании, в котором участвовало 1706 детей в возрасте от 6 месяцев до 14 лет с рецидивирующими инфекциями дыхательных

путей, в том числе группа *часто болеющих детей* (ЧБД) с количеством эпизодов ОРЗ ≥ 8 в год, если возраст ребенка < 3 лет и ≥ 6 эпизодов в год, если возраст ребенка ≥ 3 лет, было показано, что, независимо от возраста и клинического диагноза, назначение макролидов пациентам с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей приводило к статистически более выраженной клинической эффективности терапии по сравнению с терапией бета-лактамами ($p < 0,0001$) или назначением только симптоматической терапии ($p < 0,0001$) [24].

Немецкие исследователи изучили распространенность инфекции, вызванной *S. pneumoniae*, у 1028 школьников с симптомами со стороны дыхательных путей (кашель, ринит, боль в ушах и горле) в 2 возрастных группах среди учащихся 1–2 классов и 7–8 классов [32]. Для диагностики использовались ПЦР и ИФА мазков из ротоглотки. Положительный результат ПЦР был получен у 5,6% детей. Эпидемические вспышки с уровнем заболеваемости до 24% были зарегистрированы у учеников начальной школы в декабре и апреле. Таким образом, данное исследование показало, что инфекция, вызванная *S. pneumoniae*, довольно часто встречается в изученной детской популяции, причем заболеваемость меняется в зависимости от времени года и носит эпидемический характер.

Длительный кашель

Длительный кашель – весьма распространенный клинический симптом, в особенности у детей, и нередко является признаком респираторной инфекции (в первую очередь – коклюша) [33]. Несмотря на наличие эффективной и безопасной вакцины, заболеваемость коклюшем составляет 44,6 случаев на 100 тыс. детского населения, а в мегаполисах достигает 214,4 случаев на 100 тыс. детского населения [34]. Таким образом, *Bordetella pertussis* продолжает оставаться значимой причиной заболеваемости и выявляется в 17–37% случаев длительного кашля [33, 35].

Напряженность поствакцинального иммунитета снижается через 5 лет, что обуславливает возникновение резервуаров инфекции среди детей старшего возраста, подростков и взрослых [36]. Коклюш следует заподозрить при сохранении кашля на протяжении 3–6 недель [33, 37].

Препаратом выбора для лечения и постэкспозиционной профилактики коклюша считается эритромицин, который назначается в течение 14 дней [38]. Тем не менее, несмотря на эффективность терапии эритромицином, необходимость применения 4 раза в сутки и достаточно высокая частота возникновения *нежелательных лекарственных реакций* (НЛР)

со стороны ЖКТ являлись причиной низкой комплаентности в отношении рекомендованного 14-дневного курса [39]. В последние десятилетия в исследованиях *in vitro* была продемонстрирована активность азитромицина в отношении *B. pertussis*, а в клинических исследованиях подтверждена эффективность данного препарата.

Согласно результатам Кокрановского систематического обзора, посвященного применению антибиотиков для терапии и профилактики коклюша, в который было включено 12 рандомизированных и псевдорандомизированных контролируемых исследований с общим числом участников 1720 человек, не отмечено статистически значимых различий между клинической и микробиологической эффективностью, а также частотой возникновения микробиологических рецидивов инфекции, вызванной *B. pertussis*, при использовании длительного режима терапии (эритромицин в течение 14 дней) и коротких курсов терапии (азитромицин – 3 дня, кларитромицин – 7 дней или эритромицина эстолат – 7 дней). Однако при использовании коротких курсов антибактериальной терапии частота возникновения НЛР была достоверно ниже. Авторы обзора заключают, что наилучшим выбором для терапии коклюша, с точки зрения клинической и микробиологической эффективности и частоты возникновения НЛР, является назначение азитромицина в течение 3 дней или кларитромицина в течение 7 дней, при этом применение антибиотиков для постэкспозиционной профилактики коклюша не является оправданным [38].

В настоящее время азитромицин включен в рекомендации Центров США по контролю и профилактике заболеваний (CDC) по лечению коклюша. Его необходимо назначать детям до 6 месяцев в дозе 10 мг/кг один раз в сутки в течение 5 дней; детям старше 6 месяцев – 10 мг/кг в первый день (но не более 500 мг), далее по 5 мг/кг (2–5-й дни терапии) [39].

Обострение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ)

Бактериальная этиология обострений ХОБЛ имеет место примерно в половине всех случаев обострений заболевания, причем наиболее частыми возбудителями обострений хронического бронхита являются *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* и *C. pneumoniae* [40]. Треть обострений ХОБЛ обусловлена вирусами. Частота выделения *S. pneumoniae* у пациентов с обострением хронического бронхита варьирует от 4–5% до более 30% в различных исследованиях, составляя в среднем 10–15% (табл. 3) [41, 42].

Таблица 3. Частота выделения *S. pneumoniae* у пациентов с обострением хронического бронхита

Автор, год публикации	Страна проведения исследования	Использованный диагностический метод	Частота выделения <i>S. pneumoniae</i> , абс. (%)
Beaty C.D., et al., 1991 [43]	США	МИФ	2/44 (5)
Blasi F., et al., 1993 [44]	Италия	ИФА	5/142 (4)
Miyashita N., et al., 1998 [45]	Япония	МИФ	6/77 (7,8)
Soler N., et al., 1998 [46]	Испания	Серологическое обследование (диагностический метод не указан)	7/38 (18)
Mogulkoc N., et al., 1999 [47]	Турция	МИФ	11/49 (22)
Karnak D., et al., 2001 [48]	Турция	МИФ	13/38 (34)
Seemungal T.A., et al., 2002 [49]	Великобритания	ПЦР	9/33 (28%)
Blasi F., et al., 2002 [50]	Италия	ПЦР и МИФ	2/34 (6)

Примечание: МИФ – микроиммунофлюоресценция, ИФА – иммуноферментный анализ, ПЦР – полимеразная цепная реакция

Современные практические рекомендации по выбору антибиотиков для лечения бактериального обострения ХОБЛ в первую очередь направлены на препараты, активные в отношении *H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *S. pneumoniae*. Однако в практических рекомендациях Европейского респираторного общества отмечено, что атипичные возбудители, а именно *M. pneumoniae* и *C. pneumoniae*, могут быть причиной обострений ХОБЛ, и назначение макролидов, респираторных фторхинолонов и тетрациклинов в такого рода случаях будет целесообразным [51]. Именно поэтому при неэффективности

начальной антибактериальной терапии у пациентов с обострением ХОБЛ (как правило, это β -лактамы) следует помнить о возможной роли хламидий и микоплазм в этиологии обострений хронического бронхита [21].

Таким образом, появление новых данных побуждает пересмотреть некоторые традиционные представления об этиологии и патогенезе инфекций дыхательных путей, а также более взвешенно подходить к назначению антибактериальной терапии при данной патологии.

Литература

- Fendrick A.M., Monto A.S., Nightengale B., et al. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med* 2003; 163(4): 487-94.
- Bisno A.L. Pharyngitis. In: Mandell G.L., Bennett J.E., Dolin R., editors. *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 6th ed. Philadelphia: Churhill Livingstone; 2005. p. 752-8.
- Bisno A.L., Gerber M.A., Gwaltney J.M. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis. *Clin Infect Dis* 2002; 35:113-25.
- Linder J.A., Bates D.W., Lee G.M., et al. Antibiotic treatment of children with sore throat. *JAMA* 2005; 294(18):2315-22.
- Применение антибиотиков у детей в амбулаторной практике. Методические рекомендации под ред. А.А. Баранова и Л.С. Страчунского. *Клин микробиол антимикроб химиотер* 2007; 9(3):200-10.
- Kaplan E.L., Johnson D.R. Unexplained reduced microbiological efficacy of intramuscular benzathine penicillin G and of oral penicillin V in eradication of group A streptococci from children with acute pharyngitis. *Pediatrics* 2001; 8:1180-6.
- Ovetchkine P., Levy C., de la Rocque F., et al. Variables influencing bacteriological outcome in patients with streptococcal tonsillopharyngitis treated with penicillin V. *Eur J Pediatr* 2002; 161:365-7.
- Pichichero M.E., Casey J.R., Mayes T., et al. Penicillin failure in streptococcal tonsillopharyngitis: causes and remedies. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:917-23.
- Kaplan E.L., Chhatwal G.S., Rohde M. Reduced ability of penicillin to eradicate ingested group A streptococci from epithelial cells: Clinical and pathogenetic implications. *Clin Infect Dis* 2006; 43(11):1398-406.
- Post J.C., Stoodley P., Hall-Stoodley L., et al. The role of biofilms in otolaryngologic infections. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004; 12:185-90.
- Niederman M.S., Sarosi G.A., Glassroth G. Editors. *Respiratory Infections*. Lippincott Williams and Wilkins; 2nd Edition, 2001.
- Stewart P.S. Theoretical aspects of antibiotic diffusion into microbial biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:2517-22.
- Esposito S., Bosis S., Begliatti E., et al. Acute tonsillopharyngitis associated with atypical bacterial infection in children: natural history and impact of macrolide therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 43(2):206-9.
- Principi N., Esposito S. Emerging role of *Mycoplasma*

- pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in paediatric respiratory-tract infections. *Lancet Infect Dis* 2001; 1:334-4.
15. Esposito, S., Cavagna, R., Bosis, S., et al. Emerging role of *Mycoplasma pneumoniae* in children with acute pharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2002; 21:607-10.
 16. Esposito S. Aetiology of acute pharyngitis: the role of atypical bacteria. *J Med Microbiol* 2004; 53:645-51.
 17. Dorigo-Zetsma J. W., Wilbrink B., van der Nat H., Bartelds A. I. M., Heijnen M.-L. A., Dankert J. Results of molecular detection of *Mycoplasma pneumoniae* among patients with acute respiratory infection and in their household contacts reveals children as human reservoirs. *J Infect Dis* 2001; 183:675-8.
 18. Esposito S., Marchisio P., Capaccio P., et al. Role of atypical bacteria in children undergoing tonsillectomy because of severely recurrent acute tonsillopharyngitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27(12):1233-7.
 19. Zaleska-Krecicka M., Choroszy-Król I., Skrzypek A., et al. *Chlamydia pneumoniae* occurrence in children with adenoid vegetations. *Otolaryngol Pol* 2006; 60(6):859-64.
 20. Normann E., Gnarp J., Nääs H., et al. *Chlamydia pneumoniae* in children undergoing adenoidectomy. *Acta Paediatr* 2001; 90:126-9.
 21. Blasi F. Atypical pathogens and respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2004; 24:171-81.
 22. Gonzales R., Sande M.A. Uncomplicated acute bronchitis. *Ann Intern Med* 2001; 135 (9):839-40.
 23. Principi N., Esposito S., Cavagna R., et al. Recurrent respiratory tract infections in pediatric age: a population-based survey of the therapeutic role of macrolides. *J Chemother* 2003; 15(1):53-9.
 24. Stelmach I., Podsiadłowicz-Borzecka M., Jurałowicz D., et al. Analysis of possible causes of recurrent respiratory tract infections in children from Lodz, Poland. *Pneumonol Alergol Pol* 2003; 71 (5-6):237-44.
 25. Mayaud C. Epidemiology of acute lower respiratory tract infections in adults. Role of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae*. *Presse Med* 1997; 26(26):1248-53.
 26. Wangroongsarb P., Geenkajorn K., Pektkanchanapong W., et al. *Chlamydia pneumoniae* infection among young children with respiratory diseases in Thailand. *Jpn J Infect Dis* 2003; 56(4):146-50.
 27. Ikezawa S. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in acute respiratory tract infection and detection of anti-*Chlamydia pneumoniae*-specific IgE in Japanese children with reactive airway disease. *Kurume Med J* 2001; 48(2):165-70.
 28. Vishniakova L.A., Zhogolev S.D., Moshkevich I.R. Pneumococcal and chlamydial infections in a closed community. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* 2001; 4:60-4.
 29. Ouchi K., Komura H., Fujii M., et al. *Chlamydia pneumoniae* infection and *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric patients. *Kansenshogaku Zasshi* 1999; 73(12):1177-82.
 30. Macfarlane J., Holmes W., Gard P., et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001; 56(2):109-14.
 31. Esposito S., Bosis S., Faelli N., et al. Role of atypical bacteria and azithromycin therapy for children with recurrent respiratory tract infections. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24(5):438-44.
 32. Schmidt S.M., Muller C.E., Mahner B., et al. Prevalence, rate of persistence and respiratory tract symptoms of *Chlamydia pneumoniae* infection in 1211 kindergarten and school age children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(8):758-63.
 33. Versteegh F.G., Weverling G.J., Peeters M.F., et al. Community-acquired pathogens associated with prolonged coughing in children: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11(10):801-7.
 34. Сиземов А. Н., Комелева Е. В. Коклюш: клиника, диагностика, лечение. *Лечащий врач* 2005; 7:82-7.
 35. Harnden A., Grant C., Harrison T., et al. Whooping cough in school age children with persistent cough: prospective cohort study in primary care. *BMJ* 2006; 333 (7560):174-7.
 36. Sabella C. Pertussis: old foe, persistent problem. *Cleve Clin J Med* 2005; 72(7):601-8.
 37. Boulouffe C., Vanpee D. Increasing cause of cough among adults. *Emerg Med Australas* 2008; 20(3):280-3.
 38. Altunaji S., Kukuruzovic R., Curtis N., Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; (1):CD004404.
 39. Tiwari T., Murphy T.V., Moran J.; National Immunization Program, CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54(RR-14):1-16.
 40. Murphy T.F., Sethi S. Chronic obstructive pulmonary disease: role of bacteria and guide to antibacterial selection in the older patient. *Drugs Aging* 2002; 19:761-75.
 41. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117(5 Suppl 2):380S-5S.
 42. Ito T., Yoshida S. Administration of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Nippon Rinsho* 2003; 61(12):2170-4.
 43. Beaty C.D., Grayston J.T., Wang S.P., et al. *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR, infection in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:1408-10.
 44. Blasi F., Legnani D., Lombardo V.M., et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in acute exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 1993; 6:19-22.
 45. Miyashita N., Niki Y., Nakajima M., et al. *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with diffuse panbronchiolitis and COPD. *Chest* 1998; 114:969-71.
 46. Soler N., Torres A., Ewig S., et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) requiring mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1498-505.
 47. Mogulkoc N., Karakurt S., Isalska B., et al. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary dis-

- ease and *Chlamydia pneumoniae* infection. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:349-53.
48. Karnak D., Beng-sun S., Beder S., et al. *Chlamydia pneumoniae* infection and acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respir Med 2001; 95:811-6.
49. Seemungal T.A., Wedzicha J.A., MacCallum P.K., et al. *Chlamydia pneumoniae* and COPD exacerbation. Thorax 2002; 57:1087-8.
50. Blasi F., Damato S., Cosentini R., et al. *Chlamydia pneumoniae* and chronic bronchitis: association with severity and bacterial clearance following treatment. Thorax 2002; 57:672-6.
51. European study on community-acquired pneumonia committee. Management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. Eur Respir Rev 1998; 8:391-426.

УДК 579.842.1/.2.044:615.002-28

Прогнозирование развития антибиотикоустойчивости при моделировании клинических режимов дозирования в динамической системе *in vitro*

Е.Н. Струкова, М.В. Смирнова, С.Н. Востров, Ю.А. Портной, А.А. Фирсов

Лаборатория фармакокинетики и фармакодинамики НИИ по изысканию новых антибиотиков им. Г.Ф. Гаузе РАМН, Москва, Россия

Согласно концепции *окна селекции мутантов* (ОСМ) отбор устойчивых бактериальных клеток происходит при концентрации антибиотика, которая превышает МПК, но не достигает минимальной концентрации, предотвращающей селекцию мутантов (МПК_М). Существующие представления о возможности прогнозирования развития резистентности по величине *площади под фармакокинетической кривой* (ПФК), отнесенной к МПК или МПК_М, противоречивы. С целью оценки прогностической ценности отношения ПФК₂₄/МПК и ПФК₂₄/МПК_М исследовали процессы селекции резистентных мутантов метициллиноустойчивых штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 и ATCC 6538, для которых отношения МПК_М к МПК резко различаются (4 и 16 соответственно). В динамической системе *in vitro* были смоделированы такие фармакокинетические профили, при которых уровни цiproфлоксацина находились в пределах ОСМ на протяжении большей части интервала дозирования. Рост резистентных мутантов *S. aureus* ATCC 43300 наблюдался при отношениях ПФК₂₄/МПК, составляющих 30, 72 и 100 ч; время, на протяжении которого концентрация цiproфлоксацина находилась внутри ОСМ ($T_{\text{ОСМ}}$) – 56–63% интервала дозирования. Селекция мутантов *S. aureus* ATCC 6538 происходила при отношениях ПФК₂₄/МПК, равных 48,

140 и 260 ч ($T_{\text{ОСМ}}$ – 75–100%). Применительно к каждому штамму она начиналась тем раньше, чем ниже было моделируемое отношение ПФК₂₄/МПК. При этом величина АУВС_М (*площадь под кривой изменения численности устойчивых клеток*) систематически снижалась по мере повышения моделируемого значения ПФК₂₄/МПК. Несмотря на то что резистентность индивидуального штамма можно прогнозировать как по значениям ПФК₂₄/МПК, так и по ПФК₂₄/МПК_М, взаимосвязь между развитием резистентности и ПФК₂₄/МПК_М, но не ПФК₂₄/МПК, была инвариантной относительно бактериального штамма. Так, при объединении данных, полученных со штаммами *S. aureus* ATCC 43300 и ATCC 6538, установлена четкая корреляция между АУВС_М и логарифмом ПФК₂₄/МПК_М. Для мутантов, устойчивых к 2×, 4× и 8× МПК цiproфлоксацина, значения r^2 были значительно выше (0,88, 0,96 и 0,97 соответственно), чем для корреляций между АУВС_М и логарифмом ПФК₂₄/МПК (0,33 – 0,49). По результатам данного исследования можно заключить, что прогноз развития резистентности по величине ПФК₂₄/МПК_М надежнее, чем по ПФК₂₄/МПК.

Ключевые слова: *Staphylococcus aureus*, резистентность, цiproфлоксацин, динамическая система *in vitro*.

Контактный адрес:
Александр Алексеевич Фирсов
НИИ по изысканию новых антибиотиков
им. Г.Ф. Гаузе РАМН
119021, Москва, ул. Большая Пироговская, 11

Prediction of Development of Antimicrobial Resistance in *In-vitro* Dynamic Models of Different Dosage Regimens

E.N. Strukova, M.V. Smirnova, S.N. Vostrov, Yu.A. Portnoy, A.A. Firsov

Department of Pharmacokinetics & Pharmacodynamics, Gause Institute of New Antibiotics, Moscow, Russia

According to the mutant selection window (MSW) hypothesis resistant mutants are selected at antibiotic concentrations above the MIC but below the mutant prevention concentration (MPC). There are contradictory reports on the relationships between MIC- and MPC-related pharmacokinetic indices and the enrichment of resistant mutants. To compare the AUC/MIC and AUC/MPC ratios as predictors of bacterial resistance, two methicillin-resistant strains of *Staphylococcus aureus*, ATCC 43300 and ATCC 6538, exhibiting different MPC/MIC ratios (4 and 16, respectively) were exposed to twice-daily ciprofloxacin for 3 consecutive days using an *in vitro* dynamic model. Simulated ratios of 24-hour AUC (AUC_{24}) to MIC were designed to provide ciprofloxacin concentrations within the MSWs over most of the dosing interval. Ciprofloxacin-resistant mutants of *S. aureus* ATCC 6538 (AUC_{24}/MIC s 48, 140 and 260 h; the time inside the MSW (T_{MSW}) 75–100% of the dosing interval) and *S. aureus* ATCC 43300 (AUC_{24}/MIC s 30, 72 and 100 h;

T_{MSW} 56–63%) were enriched during the treatments. With each organism, this enrichment was concentration-dependent: the higher the AUC_{24}/MIC , the later the onset of mutant selection and the smaller the area under the bacterial mutant curve ($AUBC_M$). Although both AUC_{24}/MIC and AUC_{24}/MPC were predictive of resistance of the individual organisms, only AUC_{24}/MPC was a bacterial strain-independent predictor. With combined data on *S. aureus* ATCC 6538 and ATCC 43300, there were tight correlations between the $AUBC_M$ and $\log AUC_{24}/MPC$ for mutants of resistant to 2 \times , 4 \times , 8 \times MIC of ciprofloxacin (r^2 0.88, 0.96 and 0.97, respectively). Weaker correlations were established between the $AUBC_M$ and $\log AUC_{24}/MIC$ (r^2 0.33–0.49). This study suggests that selection of resistant staphylococci is better predicted by AUC_{24}/MPC than AUC_{24}/MIC .

Keywords: *Staphylococcus aureus*, resistance, ciprofloxacin, *in vitro* dynamic models.

Введение

Развитие устойчивости бактерий к антибиотикам является одной из основных причин их недостаточной эффективности, поэтому разработка режимов дозирования, обеспечивающих предотвращение селекции устойчивых мутантов, представляет важнейшую задачу современной антибиотикотерапии. Подобно оптимизации применения антибиотиков, которая основывается на знании зависимости «концентрация – эффект», точнее – зависимости между площадью под фармакокинетической кривой (ПФК) и антимикробным эффектом, основой создания «антимутантных» схем дозирования могли бы стать количественные взаимосвязи между ПФК и селекцией устойчивых мутантов. Такие взаимосвязи пока удалось установить лишь для некоторых фторхинолонов [1–4], липо- и гликопептидных антибиотиков [5]. При этом оказалось, что кривые зависимости резистентности от отношения ПФК в интервале от 0 до 24 ч (PFK_{24}) к МПК имеют гораздо более сложную куполообразную форму, чем традиционные кривые лог-линейной зависимости антимикробного эффекта от $PFK_{24}/MПК$: селекция устойчивых мутантов наблюдалась лишь в некотором диапазоне значений $PFK_{24}/MПК$, но не при более низких или более высоких значениях $PFK_{24}/MПК$. Описанные осо-

бенности зависимости « $PFK_{24}/MПК$ – резистентность» согласуются с концепцией «окна селекции мутантов» (ОСМ), в соответствии с которой пролиферация мутантов возможна только тогда, когда уровни антибиотика выше его МПК, но ниже минимальной концентрации, предотвращающей селекцию мутантов ($MПК_M$) [6].

Согласно этой концепции отношение $PFK_{24}/MПК_M$ может быть более надежной основой прогнозирования развития резистентности, чем $PFK_{24}/MПК$. Тем не менее, такое представление пока не получило экспериментального подтверждения. Например, в уже упомянутом исследовании с фторхинолонами [1] снижение чувствительности стафилококков при моделировании уровней гатифлоксацина, левофлоксацина, моксифлоксацина и цiproфлоксацина внутри ОСМ одинаково коррелировало как с $PFK_{24}/MПК$, так и с $PFK_{24}/MПК_M$, возможно потому, что отношение $MПК_M$ к МПК во всех случаях оказалось примерно одинаковым. Другие попытки использовать $PFK_{24}/MПК_M$ вместо $PFK_{24}/MПК$ для прогноза развития резистентности [7–9] не выявили преимуществ одного параметра перед другим. В связи с этим целью данной работы стало прямое сравнение прогностической ценности $PFK_{24}/MПК$ и $PFK_{24}/MПК_M$ применительно к стафилококкам, характеризующимся резко

различающимися отношениями MPK_M/MPK . Для того чтобы гарантировать селекцию резистентных мутантов *in vitro*, моделировали такие фармакокинетические профили, при которых уровни цiproфлоксацина в динамической системе были в пределах ОСМ на протяжении большей части интервала дозирования.

Материал и методы исследования

Антибиотик, бактериальные штаммы, оценка MPK и MPK_M . Исследования проводились с цiproфлоксацином, выпускаемым фирмой Sigma Chemical Co. (Сент-Луис, Монтана, США), и двумя метициллиноустойчивыми штаммами *Staphylococcus aureus* – *S. aureus* ATCC 43300 и *S. aureus* ATCC 6538.

Значения MPK устанавливали методом серийных разведений в бульоне Мюллера–Хинтон (МХБ, обогащенный ионами Ca^{2+} и Mg^{2+}), содержащем 24-часовую культуру стафилококка (5×10^5 КОЕ/мл). Значения MPK цiproфлоксацина составили 0,5 мг/л для *S. aureus* ATCC 43300 и 0,25 мг/л для *S. aureus* ATCC 6538.

Значения MPK_M определяли в соответствии с описанной процедурой [6]. Клетки *S. aureus* инкубировали в МХБ в течение 24 ч, полученную суспензию центрифугировали при 4000g в течение 10 мин и разводили свежим МХБ до концентрации клеток, равной приблизительно 10^{11} КОЕ/мл. Пробы объемом 100 мкл, содержащие приготовленную таким образом суспензию клеток, последовательно разводили стерильной дистиллированной водой, а затем высевали на чашки Петри с агаром Мюллера–Хинтон II (МХА II), содержащим цiproфлоксацин в концентрации от 0,125 до 16 мг/л. Чашки с антибиотиком и культурой клеток инкубировали в течение 48 ч при температуре 37 °С, а затем подсчитывали колонии. Величину MPK_M определяли как минимальную концентрацию цiproфлоксацина, при которой полностью подавлялся рост стафилококков (рис. 1). Значение MPK_M для *S. aureus* ATCC 43300 составило 2 мг/л, а для *S. aureus* ATCC 6538 – 4 мг/л.

Таким образом, для *S. aureus* ATCC 43300 и для ATCC 6538 отношение MPK_M к MPK составило 4 и 16 соответственно.

Моделируемые фармакокинетические профили. Моделировали моноэкспоненциальные фармакокинетические профили цiproфлоксацина (период полувыведения 4 ч [10]), реализуемые у человека при ежедневном введении антибиотика с 12-часовым интервалом на протяжении 3 суток. Моделируемые отношения PFK_{24}/MPK составляли 30, 72 и 100 ч для *S. aureus* ATCC 43300 и 48, 140 и 260 ч для

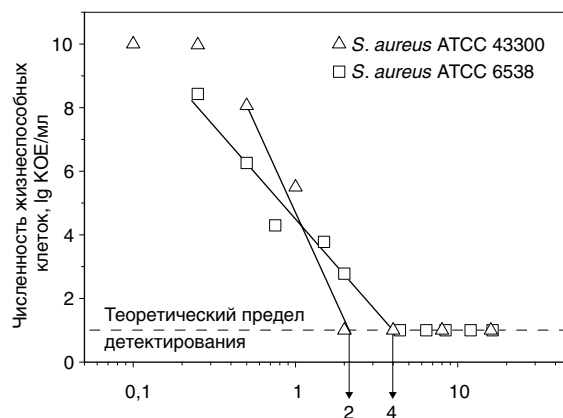


Рис. 1. Определение MPK_M цiproфлоксацина.

S. aureus ATCC 6538. Применительно к каждому штамму указанные диапазоны включали значения PFK_{24}/MPK , близкие к терапевтическим, которые могли бы достигаться при введении цiproфлоксацина в дозе 750 мг два раза сутки (33 мкг \times ч/мл [11]) – 132 ч для *S. aureus* ATCC 6538 и 66 ч для *S. aureus* ATCC 43300.

При моделируемых значениях PFK_{24}/MPK уровни цiproфлоксацина оставались в пределах ОСМ на протяжении большей части интервала дозирования: время, на протяжении которого концентрация находится внутри ОСМ ($T_{ОСМ}$) – 56–63% для *S. aureus* ATCC 43300 и 75–100% – для *S. aureus* ATCC 6538.

Динамическая система *in vitro*. Для моделирования фармакокинетических профилей и изучения процессов селекции резистентных стафилококков использовали динамическую систему, описанную ранее [12]. Она представляет собой два сосуда: один со свежим МХБ, другой с МХБ, содержащим бактериальную культуру с антибиотиком. При помощи одного перистальтического насоса МХБ из 1-го сосуда поступает во 2-й, центральный, а при помощи другого насоса содержимое 2-го сосуда удаляется с той же объемной скоростью. Скорость потока составляла 10,4 мл/ч при объеме центральной камеры 60 мл, что обеспечивало моноэкспоненциальную элиминацию цiproфлоксацина из системы с константой скорости 0,17 ч⁻¹.

Перед началом опыта динамическую систему заполняли свежим МХБ и термостатировали при 37 °С. В центральный сосуд вносили 18-часовую бактериальную культуру (10^8 КОЕ/мл), а затем, после получасовой инкубации, вводили антибиотик. Надежность воспроизведения фармакокинетического профиля цiproфлоксацина в динамической системе была подтверждена ранее [13]. Все эксперименты проводились не менее, чем в двух повторностях.

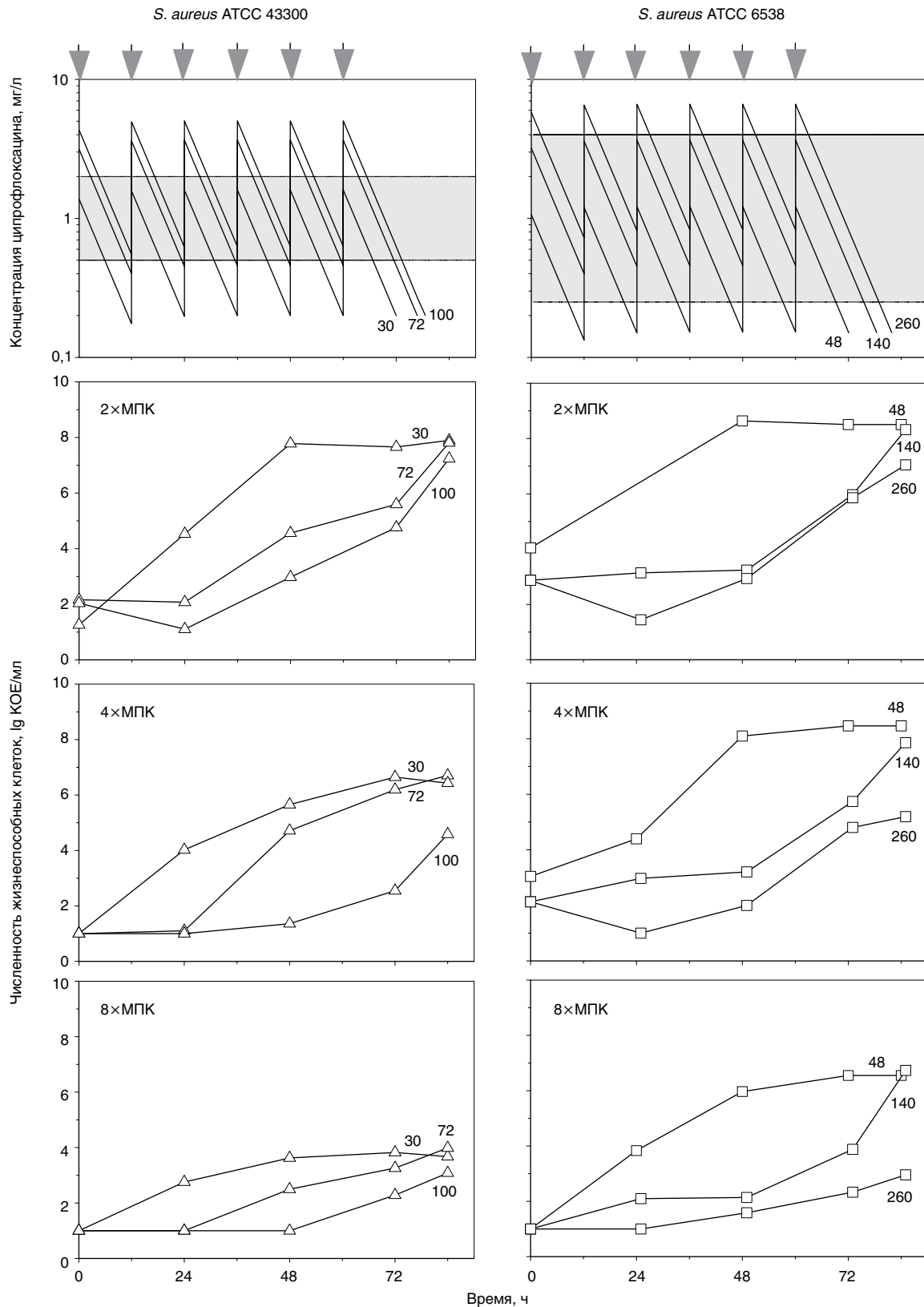


Рис. 2. Моделируемые в динамической системе фармакокинетические профили и кинетика изменения численности клеток *S. aureus* ATCC 43300 и *S. aureus* ATCC 6538, устойчивых к 2×, 4× и 8×МПК ципрофлоксацина. Заданные значения ПФК₂₄/МПК показаны около каждого графика, а стрелками – моменты введения антибиотика.

Выявление резистентности и анализ процессов селекции резистентных мутантов. На протяжении всего эксперимента из центрального сосуда динамической системы отбирали пробы объемом 100 мкл, последовательно разводили стерильной дистиллированной водой и высевали на чашки Петри с МХА II, содержащим цiproфлоксацин в концентрации 2×, 4× или 8×МПК. Чашки термостатировали при 37 °С в течение 48 ч, а затем подсчитывали колонии. Нижний предел определения составлял 200 КОЕ/мл.

Для количественной оценки процессов селекции мутантов в динамической системе был использован параметр $AUBC_M$ – площадь под кривой изменения численности устойчивых клеток [12]. Величину $AUBC_M$ применительно к клеткам *S. aureus*, устойчивым к 2×, 4× или 8×МПК цiproфлоксацина, оценивали в интервале времени от начала опыта до 84 ч.

С целью контроля возможных изменений в чувствительности бактерий, подвергнутых воздействию антибиотика, значения МПК оценивали до введения антибиотика в динамическую систему, а затем через каждые 24 ч, вплоть до окончания эксперимента.

Результаты исследований

Моделируемые фармакокинетические профили цiproфлоксацина и соответствующие кинетические кривые изменения численности устойчивых к нему клеток *S. aureus* показаны на рис. 2. Во всех случаях заданные значения $PFK_{24}/MПК$ обеспечивали поддержание уровней антибиотика внутри ОСМ на протяжении большей части интервала дозирования ($T_{ОСМ}$ составляло около 60% интервала для *S. aureus* ATCC 43300 и от 75% до 100% для *S. aureus* ATCC 6538). При этом во всех случа-

ях происходило обогащение популяции клетками, устойчивыми к цiproфлоксацину.

Этот процесс развивался по-разному в зависимости от моделируемого значения $PFK_{24}/MПК$. Так, при минимальном значении $PFK_{24}/MПК$ (30 ч) численность устойчивых к 2×МПК клеток *S. aureus* ATCC 43300 (левая панель рисунка) возрастала уже после 1-го введения цiproфлоксацина, тогда как при более высоких значениях $PFK_{24}/MПК$ (72 и 100 ч) рост устойчивых клеток начинался лишь после 3-го введения антибиотика. Подобная тенденция наблюдалась и применительно к более устойчивым клеткам, пролиферирующим в присутствии 4× и 8×МПК цiproфлоксацина. Несмотря на эти различия, к концу периода наблюдения (84 ч) устойчивая субпопуляция достигала примерно одинаковой численности независимо от $PFK_{24}/MПК$: 7–8, 4–6 и 3–4 lg КОЕ/мл для клеток, резистентных к 2×МПК, 4×МПК и 8×МПК соответственно. Описанное обогащение популяции устойчивыми клетками сопровождалось 8–64-кратным повышением МПК. Сходные закономерности отмечены и для *S. aureus* ATCC 6538 (правая панель рис. 2). Вместе с тем селекция резистентных клеток *S. aureus* ATCC 6538 была более выраженной, а их численность к концу эксперимента при максимальном значении $PFK_{24}/MПК$ (260 ч) оказалась на 2–3 порядка ниже, чем при меньших значениях $PFK_{24}/MПК$ (48 и 140 ч).

С целью интегральной оценки изменений в численности устойчивых клеток для каждой кинетической кривой рассчитывали значение $AUBC_M$ (рис. 3). Как видно на диаграмме, при каждом отношении $PFK_{24}/MПК$ значения $AUBC_M$ для клеток *S. aureus* ATCC 43300 (левая панель рис. 3), устойчивых к 2×МПК, были выше, чем для клеток,

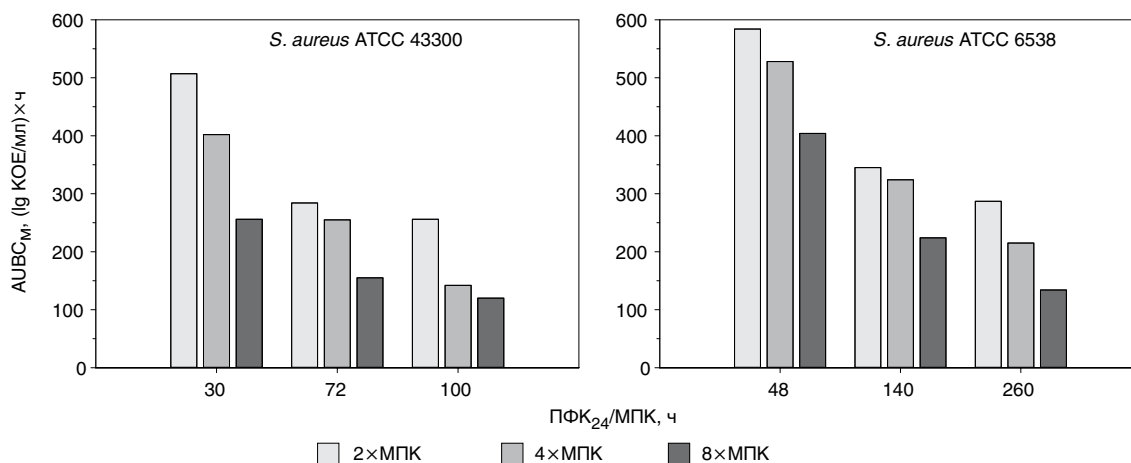


Рис. 3. Значения $AUBC_M$, отражающие селекцию мутантов *S. aureus*, резистентных к 2×, 4× и 8×МПК цiproфлоксацина, при различных отношениях $PFK_{24}/MПК$.

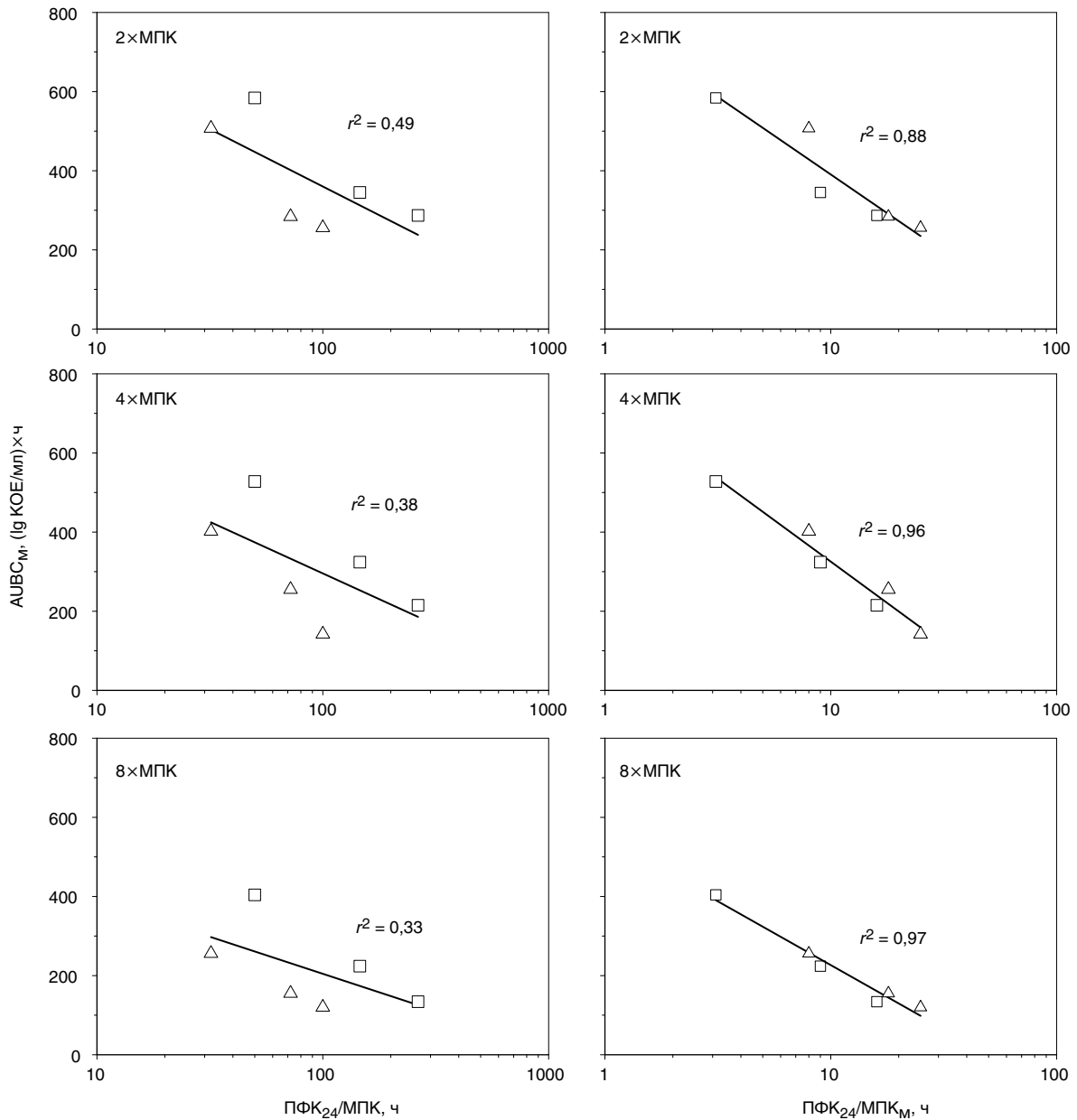


Рис. 4. Взаимосвязь между AUC_M и ПФК₂₄/МПК или ПФК₂₄/МПК_М для *S. aureus* ATCC 43300 (треугольники) и *S. aureus* ATCC 6538 (квадраты) – объединенные данные.

устойчивых к 4×МПК, и особенно для клеток, устойчивых к 8×МПК. Подобное систематическое снижение AUC_M – от менее устойчивых клеток к более устойчивым – отмечено и для *S. aureus* ATCC 6538 (правая панель рис. 3), хотя в этом случае значения AUC_M оказались более высокими, чем для *S. aureus* ATCC 43300. В целом, по мере повышения моделируемого отношения ПФК₂₄/МПК величина AUC_M для обоих штаммов снижалась.

Эта тенденция проявилась на графиках зависимости AUC_M от логарифма ПФК₂₄/МПК (рис. 4, левая панель). Как видно на рис. 4, для клеток каж-

дого штамма, устойчивых к 2×, 4× или 8×МПК ципрофлоксацина, снижение AUC_M линейно зависело от ПФК₂₄/МПК. При этом все точки, отражающие численность устойчивых мутантов *S. aureus* ATCC 6538, располагались выше точек, отражающих численность мутантов *S. aureus* ATCC 43300. Ввиду такого расслоения графиков значения r² для данных, объединенных по двум штаммам, не превышали 0,5. При этом для клеток, устойчивых к 2×МПК, величина r² была выше (0,49), чем для клеток, устойчивых к 4×МПК (0,38), и особенно для клеток, устойчивых к 8×МПК (0,33). В то же

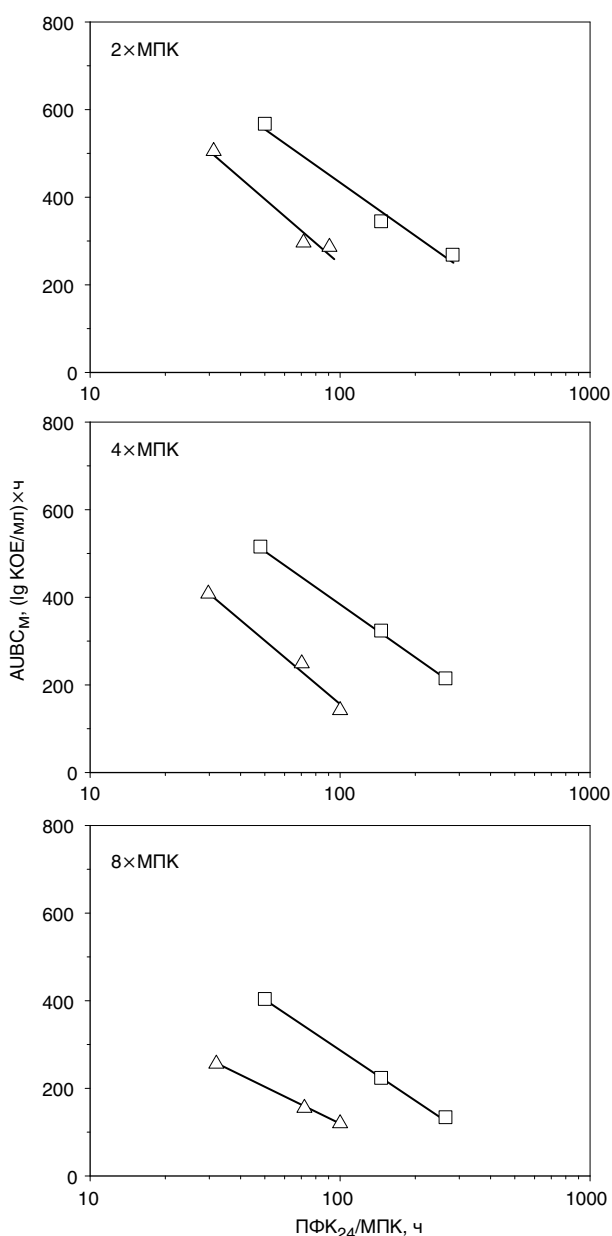


Рис. 5. Штаммоспецифичные взаимосвязи между $AUC_{M_{\text{M}}}$ и $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}$. Обозначения те же, что на рис. 4.

время параметр $AUC_{M_{\text{M}}}$ четко коррелировал с $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}_{\text{M}}$ (правая панель рис. 4), без расщепления точек по штаммам, описанного для зависимости $AUC_{M_{\text{M}}}$ от $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}$. Это позволило описать объединенные данные линейной функцией с более высокими значениями r^2 (0,88–0,97).

Обсуждение результатов исследования

Проведенные исследования продемонстрировали селекцию устойчивых мутантов *S. aureus* при режимах введения цiproфлоксацина, моделирующих его уровни внутри ОСМ. Этот результат согла-

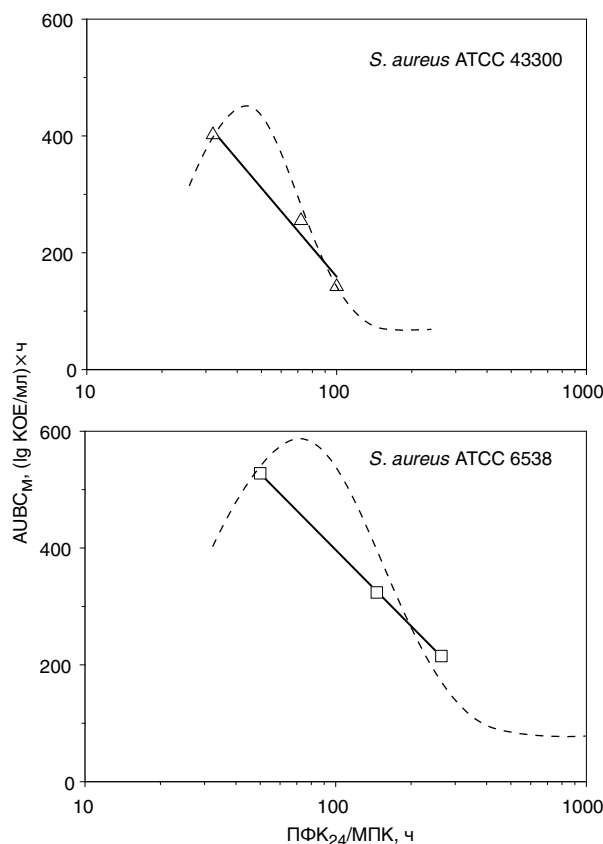


Рис. 6. Аппроксимация функции Гаусса лог-линейной функцией при описании зависимости $AUC_{M_{\text{M}}}$ от $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}$ на примере мутантов *S. aureus* ATCC 43300 (треугольники) и *S. aureus* ATCC 6538 (квадраты), устойчивых к 4×МПК цiproфлоксацина.

суется с данными, полученными с фторхинолонами ранее [1, 3, 14–17], что можно рассматривать как еще одно подтверждение применимости концепции ОСМ [6]. Вместе с тем, в отличие от описанных в цитируемых работах взаимосвязей между резистентностью и $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}$, взаимосвязи между $AUC_{M_{\text{M}}}$ и $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}$, выявленные в настоящем исследовании, оказались штаммоспецифичными. Это обстоятельство отражено низкими коэффициентами корреляции между $AUC_{M_{\text{M}}}$ и логарифмом $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}$ при объединении данных, полученных с разными штаммами ($r^2 < 0,5$), поскольку каждому из них (*S. aureus* ATCC 43300 и *S. aureus* ATCC 6538) соответствовала своя зависимость $AUC_{M_{\text{M}}}$ от $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}$. Как видно на рис. 5, при одинаковом значении $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}$ селекция устойчивых мутантов *S. aureus* ATCC 6538 была выражена сильнее селекции мутантов *S. aureus* ATCC 43300. По-видимому, это связано с тем, что при моделируемых значениях $\text{ПФК}_{24}/\text{МПК}$ концентрация цiproфлоксацина дольше находилась

в пределах ОСМ для *S. aureus* ATCC 6538, чем для *S. aureus* ATCC 43300: $T_{\text{ОСМ}} - 75-100\%$ против 56-63%. Это в полной мере относится и к значениям ПФК₂₄/МПК, близким к терапевтическим. Так, в случае с *S. aureus* ATCC 6538 при ПФК₂₄/МПК, равном 140 ч, уровни цiproфлоксацина попадали в ОСМ на протяжении всего интервала дозирования, а в случае с *S. aureus* ATCC 43300 – лишь его части (63% интервала). Заметим, что изученные штаммы *S. aureus* можно считать репрезентативными, поскольку значения МПК для *S. aureus* ATCC 6538 (0,25 мкг/мл) и *S. aureus* ATCC 43300 (0,5 мкг/мл) сопоставимы с МПК₅₀ цiproфлоксацина (0,25–1 мкг/мл [18–25]), а следовательно, моделируемые в данном исследовании отношения ПФК₂₄/МПК отражают реальную ситуацию в клинике.

Описанная штаммоспецифичность оказалась характерной для взаимосвязей между АУВС_М и ПФК₂₄/МПК, но не ПФК₂₄/МПК_М. Как видно на рис. 4, объединение данных по обоим штаммам *S. aureus* позволило установить четкую корреляцию между АУВС_М и ПФК₂₄/МПК_М ($r^2 = 0,88-0,97$) в отличие от довольно слабых корреляций между АУВС_М и ПФК₂₄/МПК ($r^2 0,33-0,49$). Насколько нам известно, это первая попытка прямого сопоставления ПФК₂₄/МПК и ПФК₂₄/МПК_М, давшая определенный результат. Прежние суждения о преимуществах ПФК₂₄/МПК_М перед ПФК₂₄/МПК были либо чисто декларативными [7, 9], либо недос-

точно обоснованными [8]. Например, утверждение G.P. Allen и соавт. [8] о том, что ПФК₂₄/МПК_М является единственным параметром, коррелирующим с развитием устойчивости, фактически противоречит их же данным, в соответствии с которыми эта корреляция выражена очень слабо ($r^2 = 0,2$).

В нашем исследовании прогностическую ценность ПФК₂₄/МПК и ПФК₂₄/МПК_М сравнивали в предположении о том, что каждое из этих отношений лог-линейно связано с АУВС_М. На первый взгляд, это предположение противоречит установленным ранее закономерностям, в соответствии с которыми зависимость развития резистентности от ПФК₂₄/МПК описывается функцией Гаусса (кривая куполообразной формы [1–5]). На самом деле, это противоречие кажущееся. Как видно на рис. 6, значения АУВС_М, соответствующие минимальным отношениям ПФК₂₄/МПК, могут быть отнесены к восходящей ветви гауссовой кривой, тогда как значения АУВС_М, соответствующие более высоким значениям ПФК₂₄/МПК, – к нисходящей ветви той же кривой. Именно поэтому лог-линейная функция удовлетворительно аппроксимирует функцию Гаусса в изученном диапазоне изменения ПФК₂₄/МПК.

По результатам данного исследования можно заключить, что ПФК₂₄/МПК_М – наиболее надежный параметр для прогноза развития резистентности штаммов *S. aureus* к цiproфлоксацину.

Литература

1. Firsov A.A., Vostrov S.N., Lubenko I.Y., Drlica K., Portnoy Y.A., Zinner S.H. *In vitro* pharmacodynamic evaluation of the mutant selection window hypothesis using four fluoroquinolones against *Staphylococcus aureus*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47:1604-13.
2. Firsov A.A., Vostrov S.N., Lubenko I.Y., Zinner S.H., Portnoy Y.A. Concentration-dependent changes in the susceptibility and killing of *Staphylococcus aureus* in an *in vitro* dynamic model that simulates normal and impaired gatifloxacin elimination. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 23:60–6.
3. Firsov A.A., Zinner S.H., Lubenko I.Y. *In vitro* dynamic models as tools to predict antibiotic pharmacodynamics. In: Nightingale C.H., Ambrose P.G., Drusano G.L., Murakawa T., editors. *Antimicrobial pharmacodynamics in theory and clinical practice*. 2nd ed. New York: Informa Healthcare USA, Inc.; 2007. pp. 45-78.
4. Zinner S.H., Lubenko I.Y., Gilbert D., Simmons K., Zhao X., Drlica K., et al. Emergence of resistant *Streptococcus pneumoniae* in an *in vitro* dynamic model that simulates moxifloxacin concentrations inside and outside the mutant selection window: related changes in susceptibility, resistance frequency and bacterial killing. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52:616-22.
5. Firsov, A.A., Smirnova M.V., Lubenko I.Y., Vostrov S.N., Portnoy Y.A., Zinner S.H. Testing the mutant selection window hypothesis with *Staphylococcus aureus* exposed to daptomycin and vancomycin in an *in vitro* dynamic model. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 1185-92.
6. Zhao X., Drlica K. Restricting the selection of antibiotic-resistant mutants: a general strategy derived from fluoroquinolone studies. *Clin Infect Dis* 2001; 33:147-56.
7. Olofsson S.K., Marcusson L.L., Komp Lindgren, Hughes D., Cars O. Selection of ciprofloxacin resistance in *Escherichia coli* in *in vitro* kinetic model: relation between drug exposure and mutant prevention concentration. *J Antimicrob Chemother* 2006, 57:1116-21.
8. Allen G.P., Kaatz G.W., Rybak M.J. *In vitro* activities of mutant prevention concentration-targeted concentrations of fluorochinolones against *Staphylococcus aureus* in a pharmacodynamic model. *Antimicrob Agents Chemother* 2004; 24:150-60.
9. Homma T., Hori T., Sugimori G. and Yamano Y. Pharmacodynamic assessment based on mutant prevention

- concentrations of fluoroquinolones to prevent the emergence of resistant mutants of *Streptococcus pneumoniae*. Antimicrob Agents Chemother 2007; 51:3810-5.
10. Wilson A.P.R., Gruneberg R.N. Ciprofloxacin: 10 years of clinical experience. Oxford, UK: Maxim Medical; 1997.
 11. Lettieri J.T., Rogge M.C., Kaiser L., Echols R.M., Heller A.H., Heller A.H. Pharmacokinetic profiles of ciprofloxacin after single intravenous and oral doses. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:993-6.
 12. Firsov A.A., Vostrov S.N., Shevchenko A.A., Cornaglia G. Parameters of bacterial killing and regrowth kinetics and antimicrobial effect examined in terms of area under the concentration-time curve relationships: action of ciprofloxacin against *Escherichia coli* in an in vitro dynamic model. Antimicrob Agents Chemother 1997; 41:1281-7.
 13. Firsov A.A., Shevchenko A.A., Vostrov S.N., and Zinner S.H. Interand intra-quinolone predictors of antimicrobial effect in an in vitro dynamic model: new insight into a widely used concept. Antimicrob Agents Chemother 1998; 42:659-65.
 14. Firsov A.A., Vostrov S.N., Lubenko I.Y., Portnoy Y.A., Zinner S.H. Prevention of the selection of resistant *Staphylococcus aureus* by moxifloxacin plus doxycycline in an in vitro dynamic model: an additive effect of the combination. Int J Antimicrob Agents 2004; 23:451-6.
 15. Firsov A.A., Vostrov S.N., Lubenko I.Y., Arzamastsev A.P., Portnoy Y.A., Zinner S.H. ABT-492 and levofloxacin: comparison of their pharmacodynamics and their abilities to prevent the selection of resistant *Staphylococcus aureus* in an in vitro dynamic model. J Antimicrob Chemother 2004; 54:178-86.
 16. Campion J.J., McNamara P.J., Evans M.E. Evolution of ciprofloxacin-resistant *Staphylococcus aureus* in in vitro pharmacokinetic environments. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48:4733-44.
 17. Campion J.J., Chung P., McNamara P.J., Titlow W.B., Evans M.E. Pharmacodynamic modeling of the evolution of levofloxacin resistance in *Staphylococcus aureus*. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:2189-99.
 18. Bauernfeind A. Comparison of the antibacterial activities of the quinolones Bay 12-8039, gatifloxacin (AM 1155), trovafloxacin, clinafloxacin, levofloxacin and ciprofloxacin. J Antimicrob Chemother 1997; 40:639-51.
 19. Coque T.M., Singh K.V., and Murray B.E. Comparative in-vitro activity of the new fluoroquinolone trovafloxacin (CP-99,219) against gram-positive cocci. J Antimicrob Chemother 1996; 37:1011-6.
 20. Bonilla H.F., Zarins L.T., Bradley S.F., Kauffman C.A. Susceptibility of ciprofloxacin-resistant staphylococci and enterococci to trovafloxacin. Diagn Microbiol Infect Dis 1996; 26:17-21.
 21. Sato K., Hoshino K., Tanaka M., Hayakawa I., and Osada Y. 1992. Antimicrobial activity of DU-6859, a new potent fluoroquinolone, against clinical isolates. Antimicrob Agents Chemother 1992; 36:1491-8.
 22. Firsov A.A., Lubenko I.Y., Vostrov S.N., Portnoy Y.A., Zinner S.H. Antistaphylococcal effect related to the area under the curve/MIC ratio in an in vitro dynamic model: predicted breakpoints versus clinically achievable values for seven fluoroquinolones. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49:2642-7.
 23. Sambatakou H., Giamarellos-Bourboulis E. J., Grecka P., Chryssouli Z., Giamarellou H. In-vitro activity and killing effect of quinupristin/dalfopristin (RP59500) on nosocomial *Staphylococcus aureus* and interactions with rifampicin and ciprofloxacin against methicillin-resistant isolates. J Antimicrob Chemother 1998; 41:349-55.
 24. Cohen M.A., Huband M.D., Gage J.W., Yoder S.L., Roland G.E., S.J. Gracheck. In-vitro activity of clinafloxacin, trovafloxacin, and ciprofloxacin. J Antimicrob Chemother 1997; 40:205-11.
 25. Alovero F., Barnes A., Nieto M., Mazzieri M.R., Manzo R.H. Comparative study of new benzenesulphonamide fluoroquinolones structurally related to ciprofloxacin against selected ciprofloxacin-susceptible and -resistant Gram-positive cocci. J Antimicrob Chemother 2001; 48:709-12.

УДК 616.24-002.1/.2.036[579.086.04]-036

Резистентность нозокомиальных штаммов *Escherichia coli* в стационарах России

Е.Л. Рябкова, Н.В. Иванчик, М.В. Сухорукова, А.Г. Щебников, Г.К. Решедько,
Исследовательская группа РОСНЕТ

Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск, Россия

Escherichia coli является одним из ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций. В последние годы отмечается возрастание резистентности данного возбудителя к антибиотикам. В ходе исследования была изучена резистентность 388 нозокомиальных штаммов *E. coli*, выделенных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) различных регионов России в 2002–2004 гг., и 124 штаммов, выделенных в 2006–2008 гг. Исследована резистентность к амикацину, амоксициллину/клавуланату, ампициллину, гентамицину, дорипенему, имипенему, ко-тримоксазолу, левофлоксацину, меропенему, моксифлоксацину, нетилмицину, пипе-

рациллину, пиперациллину/тазобактаму, тикарциллину/клавуланату, фосфомицину, цефепиму, цефоперазону, цефоперазону/сульбактаму, цефотаксиму, цефтазидиму, цефтриаксону, ципрофлоксацину, эртапенему. Максимальную активность проявили карбапенемы (имипенем, меропенем, эртапенем, дорипенем): количество нечувствительных к ним штаммов составляло 0–0,5%. Количество продуцентов β -лактамаз расширенного спектра составляло 49,7% в 2002–2004 гг. и 76,6% в 2006–2008 гг.

Ключевые слова: *E. coli*, нозокомиальные штаммы, чувствительность к антибиотикам.

Antimicrobial Resistance of Nosocomial Strains of *Escherichia coli* in Russian Hospitals

E.L. Ryabkova, N.V. Ivanchik, M.V. Sukhorukova, A.G. Schebnikov, G.K. Reshedko, ROSNET group*

Smolensk State Medical Academy, Smolensk, Russia

Escherichia coli is one of the main nosocomial pathogens. Recently antibiotic resistance of the pathogen has grown considerably. During our study resistance of 388 nosocomial *E. coli* isolated in intensive care units (ICUs) different regions of Russia in 2002–2004 and 124 strains isolated in 2006–2008 was studied. Amikacin, amoxicillin/clavulanic acid, ampicillin, cefepime, cefoperazone, cefoperazone/sulbactam, cefotaxime, cefotaxime/clavulanic acid, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacin, co-trimoxazole, doripenem, ertapenem, fosfomicin, gentamicin, imi-

penem, levofloxacin, meropenem, moxifloxacin, netilmicin, piperacillin, piperacillin/tazobactam, ticarcillin/clavulanic acid were tested. Carbapenems (imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem) showed the maximal activity with 0–0.5% resistant strains. Production of extended spectrum β -lactamases was seen in 49.7% strains in 2002–2004 and 76.6% strains in 2006–2008.

Key words: *E. coli*, nosocomial strains, antimicrobial resistance.

Контактный адрес:

Елена Леонидовна Рябкова

Эл. почта: Elena.Rjabkova@antibiotic.ru.

Введение

Escherichia coli – грамотрицательная палочка, представитель семейства *Enterobacteriaceae*, рода *Escherichia*. *E. coli* была открыта немецким бактериологом и педиатром Теодором Эшерихом в 1885 г., в честь которого и получила свое название.

E. coli является неотъемлемым обитателем кишечника здорового человека, в связи с чем данный микроорганизм часто называют просто кишечной палочкой. *E. coli* колонизирует желудочно-кишечный тракт человека уже в течение первых нескольких часов после рождения. Как правило, отношения кишечной палочки и организма человека взаимовыгодны, либо сводятся к колонизации, не приносящей вреда макроорганизму. Комменсальные штаммы кишечной палочки редко вызывают заболевания, за исключением пациентов с иммунодефицитными состояниями или при нарушении целостности эпителиального барьера желудочно-кишечного тракта, например при перитоните. Основной нишей существования кишечной палочки у человека является толстый кишечник; данная бактерия является наиболее распространенным факультативным анаэробом в кишечной микрофлоре. Несмотря на громадный объем исследований, посвященных генетике и физиологии этого микроорганизма, механизмы, благодаря которым кишечной палочке удается столь успешный симбиоз в толстом кишечнике, изучены недостаточно. Одна из гипотез предполагает, что кишечная палочка может более эффективно использовать глюкозат в толстом кишечнике, чем другие микроорганизмы, что позволяет ей занимать высокоспецифичную метаболическую нишу [1].

Наряду с комменсальными штаммами ряд высокоадаптированных клонов *E. coli* приобрел специфические факторы вирулентности, которые позволяют хорошо адаптироваться в новых нишах обитания и вызывать широкий спектр заболеваний. Эти факторы вирулентности зачастую располагаются на мобильных генетических элементах, которые могут «перемещаться» к разным штаммам и тем самым приводить к созданию новых комбинаций факторов вирулентности. Также факторы вирулентности могут располагаться в генетических элементах, которые были ранее мобильными, однако эволюционировали в стационарные генетические элементы. В результате инфекции вирулентными штаммами *E. coli* возможно развитие одного из трех клинических синдромов: кишечной инфекции, инфекции мочевыводящих путей, сепсиса/менингита. Среди *E. coli*, вызывающих кишечные инфекции, выделяют шесть категорий: энтерогеморрагические,

энтеротоксигенные, энтеропатогенные, энтероинвазивные, энтероаггративные и диффузно-адгезивные. Патотипы кишечной палочки, вызывающие инфекции другой локализации, в последние годы получили название экстраинтестинальных *E. coli*. Инфекции мочевыводящих путей являются наиболее распространенной нозологией, вызываемой экстраинтестинальными патотипами кишечной палочки, и вызываются так называемыми уропатогенными штаммами *E. coli*. Растущей причиной экстраинтестинальных инфекций является патотип, вызывающий менингит и сепсис – так называемые менингит-ассоциированные штаммы *E. coli*.

Экстраинтестинальные *E. coli* являются наиболее частыми среди энтеробактерий возбудителями внебольничных и нозокомиальных инфекций, а также инфекций, возникающих в домах длительного пребывания [2–6].

Наиболее распространенными инфекциями, которые вызывают экстраинтестинальные *E. coli*, являются инфекции мочевыводящих путей, интраабдоминальные инфекции, пневмонии, инфекции в области хирургического вмешательства, менингиты, катетер-ассоциированные инфекции, остеомиелит, инфекции кожи и мягких тканей. При этом инфекция любой локализации может сопровождаться бактериемией и сепсисом [7].

И если учесть тот факт, что, например в США, сепсис является десятой по частоте причиной смерти и 17% случаев тяжелого сепсиса обусловлены *E. coli*, то тяжелый сепсис, обусловленный кишечной палочкой, являлся причиной 40 тыс. летальных исходов в 2001 г. [8–10].

Однако наиболее серьезную проблему *E. coli* представляет для пациентов, находящихся на стационарном лечении, поскольку *E. coli* – один из ведущих возбудителей нозокомиальных инфекций [11]. Это отчасти возможно благодаря способности *E. coli* сохранять жизнедеятельность на поверхностях от 1,5 до 16 месяцев [12].

В последние годы отмечается рост резистентности нозокомиальных *E. coli* к антибиотикам. В связи с этим для улучшения исходов терапии пациентов с нозокомиальными инфекциями, вызванными *E. coli*, необходимы современные и достоверные данные о распространенности инфекций, вызванных данным возбудителем, в структуре грамотрицательных нозокомиальных инфекций, а также данные о резистентности к антибиотикам, полученные с помощью стандартизированных современных методов.

Материал и методы исследования

В исследование включались пациенты ОРИТ стационаров из различных регионов России с нозо-

комиальными инфекциями, вызванными грамотрицательными возбудителями. Микроорганизмы одного вида, повторно выделенные у одного пациента, из дальнейшего анализа исключались. Выделенные штаммы грамотрицательных возбудителей передавались в центральную лабораторию НИИ антимикробной химиотерапии, Смоленск, где проводилась их реидентификация. По результатам реидентификации в исследование отбирались штаммы *E. coli*.

До определения чувствительности к антибиотикам чистые культуры *E. coli* хранились в триптиказо-соевом бульоне с добавлением 10% глицерина в морозильной камере при температуре -70°C .

Определение чувствительности *E. coli* к антибиотикам проводили, в зависимости от года исследования, в соответствии с рекомендациями NCCLS и CLSI [13–15] и Методическими указаниями по определению чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (МУК 4.2.1890-04.2004) [16]. При тестировании использовали двойные серийные разведения в агаре Мюллера–Хинтон II (Becton Dickinson, США) химически чистых субстанций. Определялись *минимальные подавляющие концентрации* (МПК) амикацина, амоксициллина/клавуланата, ампициллина, гентамицина, дорипенема, имипенема, ко-тримоксазола, левофлоксацина, меропенема, моксифлоксацина, нетилмицина, пиперациллина, пиперациллина/тазобактама, тикарциллина/клавуланата, цефепима, цефоперазона, цефоперазона/сульбактама, цефотаксима, цефотаксима/клавуланата, цефтриаксона, цефтазидима, цефтазидима/клавуланата, ципрофлоксацина, фосфомицина, эртапенема. Для интерпретации результатов определения чувствительности к цефоперазону/сульбактаму использовались критерии для цефоперазона.

Контроль качества определения чувствительности проводили с использованием референтных штаммов Американской коллекции типовых культур (АТСС) – *E. coli* АТСС 25922[®] и *E. coli* АТСС 35218[®].

Определение продукции штаммами *E. coli* β -лактамаз расширенного спектра (БЛРС) проводилось на основе сравнения МПК цефотаксима и цефотаксима/клавуланата, цефтазидима и цефтазидима/клавуланата. При снижении МПК цефотаксима или цефтазидима не менее чем в 8 раз (на 3 последовательных двукратных разведения) в присутствии ингибитора, в сравнении со значениями МПК соответствующих цефалоспоринов без ингибитора, штамм расценивался как продуцент БЛРС. Кроме этого для выявления продуцентов БЛРС использовался метод двойных дисков с применением дис-

ков с амоксициллином/клавуланатом (20/10 мкг), цефотаксимом (30 мкг) и цефтазидимом (30 мкг). Продукция БЛРС определялась при увеличении зоны подавления роста вокруг диска с цефалоспорином III поколения напротив диска с клавуланатом. Штамм *E. coli* считался продуцентом БЛРС, если были получены положительные результаты при использовании хотя бы одного из двух данных методов.

Все полученные в ходе исследования данные вносились в базу данных, созданную в СУБД Access 2000, методом двойного ввода с последующей верификацией введенной информации. Обработка данных и анализ результатов исследования были проведены с использованием программ Excel (Microsoft, США) и M-Lab (НИИАХ, Смоленск).

Результаты исследований

В период 2002–2004 гг. в 22 городах различных регионов России были обследованы пациенты, находившиеся в 33 стационарах следующих городов: Владивосток, Волгоград, Воронеж, Екатеринбург (2 стационара), Иркутск, Казань, Краснодар (2 стационара), Красноярск (2 стационара), Москва (8 стационаров), Новосибирск, Омск, Пермь, Санкт-Петербург (2 стационара), Смоленск, Ставрополь, Тольятти, Томск, Тюмень, Уфа, Челябинск, Якутск, Ярославль.

В течение 2006–2008 гг. исследование проводилось в 26 городах: Воронеж, Екатеринбург (3 стационара), Иркутск, Казань (2 стационара), Калуга, Кемерово, Краснодар, Красноярск, Липецк (2 стационара), Москва (4 стационара), Нижний Новгород, Новокузнецк, Новосибирск (2 стационара), Ноябрьск, Пермь, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Северск, Смоленск, Тольятти, Томск, Тюмень (2 стационара), Уфа, Челябинск (2 стационара), Якутск.

Пациенты включались в исследование при наличии клинически и лабораторно подтвержденных нозокомиальных инфекций различной локализации (инфекции дыхательных путей, интраабдоминальные инфекции, инфекции кожи и мягких тканей, инфекции мочевыводящих путей, инфекции кровотока и др.), вызванных грамотрицательными микроорганизмами.

Всего в 2002–2004 гг. было получено 3042 штамма грамотрицательных микроорганизмов, в 2006–2008 гг. – 1292, среди них 388 и 124 штамма *E. coli* соответственно. Частота выделения *E. coli* среди грамотрицательных микроорганизмов составила 12,8 и 9,6% соответственно, при этом *E. coli* была четвертым по частоте грамотрицательным возбудителем нозокомиальных инфекций (рис. 1)

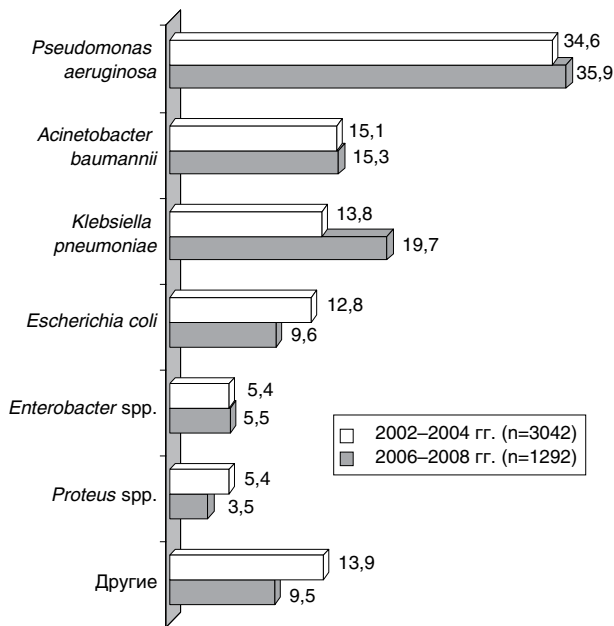


Рис. 1. Основные грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций у пациентов ОРИТ российских стационаров, %.

и вторым по частоте представителем семейства *Enterobacteriaceae*.

Наиболее часто кишечные палочки выделялись при инфекциях нижних дыхательных путей, инфекциях мочевыводящих путей, инфекциях кожи и мягких тканей, интраабдоминальных инфекциях (рис. 2).

Чувствительность нозокомиальных *E. coli* к антибиотикам

На основании полученных данных определения МПК исследованные штаммы *E. coli* были распределены на категории: чувствительные (Ч), умеренно резистентные (У), резистентные (Р) и нечув-

ствительные (НЧ); к последней были отнесены умеренно резистентные и резистентные штаммы (табл. 1–2).

Штаммы *E. coli*, выделенные в 2002–2004 гг., проявляли невысокую чувствительность к пиперациллину, тикарциллину/клавуланату, амоксициллину/клавуланату, нечувствительными к которым были более 55% штаммов. Среди цефалоспоринов наиболее высокая активность отмечена у цефтазидима, нечувствительными к которому были 33,2% штаммов. Высокая активность отмечена у цефоперазона/сульбактама и пиперациллина/тазобактама (15,5 и 15,8% нечувствительных штаммов соответственно).

При анализе чувствительности к аминогликозидам отмечена высокая частота резистентности к гентамицину (53,9%), тогда как амикацин проявлял значительно более высокую активность (19,9% нечувствительных штаммов). Невысокая активность отмечена у фторхинолонов: нечувствительными к ципрофлоксацину, левофлоксацину и моксифлоксацину были 51–51,5% штаммов. Максимальную активность проявили карбапенемы: нечувствительными к эртапенему были 0,5% штаммов, к имипенему и меропенему все штаммы сохраняли чувствительность.

Штаммы *E. coli*, выделенные в 2006–2008 гг., характеризовались низкой чувствительностью к ампициллину, пиперациллину, амоксициллину/клавуланату, нечувствительными к которым были более 79% штаммов. Цефалоспорины также проявляли низкую активность: нечувствительными к цефотаксиму были 75,8% штаммов, к цефоперазону – 76,6%, к цефтазидиму – 70,2%, цефепиму – 69,3%. В то же время цефоперазон/сульбактам и пиперациллин/тазобактам сохраняли сравнительно высокую активность: к ним были нечувствительны 8,8 и 26,7% штаммов соответственно. Среди амино-

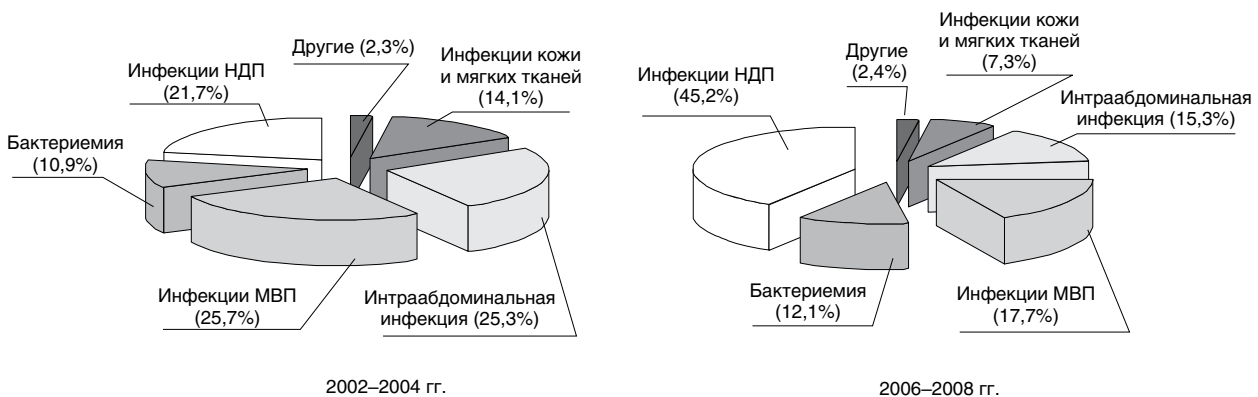


Рис. 2. Локализация нозокомиальных инфекций, вызванных *E. coli*.

Таблица 1. Чувствительность к антибиотикам нозокомиальных штаммов *E. coli* (n=388), выделенных в 2002–2004 гг.

Антибиотики	Ч, %	У, %	Р, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Амикацин	80,2	5,2	14,7	4	512	0,5–512
Амоксициллин/клавуланат	42,8	28,1	29,1	16	32	1–128
Ампициллин	23,7	0,8	75,5	256	256	2–256
Гентамицин	46,1	0,3	53,6	32	256	0,5–256
Имипенем	100,0	0,0	0,0	0,125	0,25	0,06–4
Ко-тримоксазол	44,1	0,0	55,9	128	256	0,125–256
Левифлоксацин	49,0	0,5	50,5	8	32	0,03–128
Меропенем	100,0	0,0	0,0	0,06	0,06	0,06–4
Моксифлоксацин	48,7	0,3	51,0	8	64	0,03–128
Пиперациллин	27,8	5,9	66,2	256	256	1–256
Пиперациллин/тазобактам	84,3	5,7	10,1	4	128	0,125–256
Тикарциллин/клавуланат	32,5	16,2	51,3	128	256	0,5–256
Цефепим	65,2	5,7	29,1	0,5	128	0,06–256
Цефоперазон	49,2	1,5	49,2	32	256	0,06–256
Цефоперазон/сульбактам	84,5	9,3	6,2	4	32	0,06–128
Цефотаксим	53,6	4,9	41,5	1	256	0,06–256
Цефтазидим	66,8	5,2	28,1	1	128	0,125–256
Цефтриаксон	53,9	3,4	42,8	0,5	256	0,06–256
Ципрофлоксацин	48,5	0,5	51,0	8	128	0,03–128
Эртапенем	99,5	0,3	0,3	0,06	0,25	0,06–32

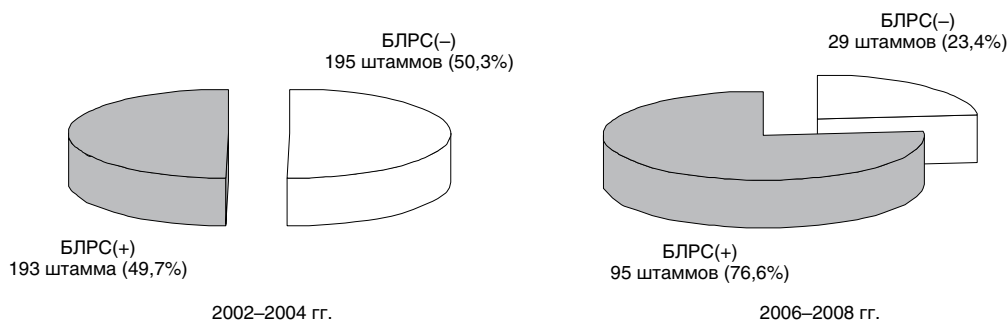


Рис. 3. Продукция БЛРС нозокомиальными штаммами *E. coli*.

гликозидов наиболее высокая активность отмечена у амикацина – 21,8% нечувствительных штаммов, к гентамицину нечувствительными были 57,3% *E. coli*, к нетилмицину – 70,2%. Нечувствительными к ципрофлоксацину и левифлоксацину были 71,8% штаммов. К карбапенемам (имипенему, меропенему, эртапенему, дорипенему) и фосфомицину все штаммы сохраняли чувствительность.

Низкая активность (>50% нечувствительных штаммов) цефалоспоринов III-IV поколения позволяет предполагать высокую частоту БЛРС-проду-

центов среди исследованных штаммов *E. coli*. При использовании фенотипических методов выявления БЛРС было получено, что продуцентами БЛРС являлись 49,7% штаммов кишечных палочек, выделенных в 2002–2004 гг., и 76,6% – выделенных в 2006–2008 гг. (рис. 3).

В табл. 3 и 4 представлена чувствительность к антибиотикам штаммов *E. coli*, продуцирующих БЛРС.

Штаммы *E. coli*, вырабатывающие БЛРС, были высокорезистентны к фторхинолонам, тикарцил-

Таблица 2. Чувствительность к антибиотикам нозокомиальных штаммов *E. coli* (n=124), выделенных в 2006–2008 гг.

Антибиотики	Ч, %	У, %	Р, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Амикацин	78,2	7,3	14,5	8	512	2–512
Амоксициллин/клавуланат	20,2	61,3	18,5	16	32	2–128
Ампициллин	9,7	0,8	89,5	256	256	2–256
Азтреонам	26,6	1,6	71,8	64	256	0,06–256
Гентамицин	42,7	0,0	57,3	64	256	0,5–256
Дорипенем	100,0	0,0	0,0	0,06	0,125	0,06–0,5
Имипенем	100,0	0,0	0,0	0,125	0,5	0,06–1
Ко-тримоксазол	36,3	0,0	63,7	128	128	0,125–256
Левофлоксацин	28,2	0,0	71,8	16	32	0,03–64
Меропенем	100,0	0,0	0,0	0,06	0,125	0,06–0,25
Нетилмицин	29,8	20,2	50,0	16	256	0,5–256
Пиперациллин	10,5	8,1	81,5	256	256	1–256
Пиперациллин/тазобактам	73,4	19,4	7,3	16	32	1–256
Фосфомицин	100,0	0,0	0,0	1	2	0,25–4
Цефепим	30,6	13,7	55,6	32	256	0,06–256
Цефоперазон	23,4	2,4	74,2	256	256	0,06–256
Цефоперазон/сульбактам	91,1	4,0	4,8	8	16	0,06–128
Цефотаксим	24,2	2,4	73,4	256	256	0,06–256
Цефтазидим	29,8	6,5	63,7	64	256	0,125–256
Ципрофлоксацин	28,2	0,0	71,8	64	128	0,03–128
Эртапенем	100,0	0,0	0,0	0,125	1	0,06–2

лину/клавуланату, амоксициллину/клавуланату, гентамицину и ко-тримоксазолу. Сравнительно высокой активностью против БЛРС-продуцентов обладали пиперациллин/тазобактам (26,9% нечувствительных штаммов в 2002–2004 гг., 32,7% – в 2006–2008 гг.), цефоперазон/сульбактам (31,1% нечувствительных штаммов в 2002–2004 гг., 11,6% – в 2006–2008 гг.). Нечувствительными к амикацину были 38,3% штаммов в 2002–2004 гг. и 27,4% – в 2006–2008 гг. Наиболее высокая активность отмечена у карбапенемов – все *E. coli*, продуцирующие БЛРС, сохраняли чувствительность, за исключением 1% штаммов, которые были нечувствительны к эртапенему в 2002–2004 гг.

Обсуждение результатов исследования

Максимальная активность в отношении штаммов *E. coli* была отмечена у карбапенемов. При изучении чувствительности нозокомиальных штаммов кишечной палочки, выделенных в США в 2002–2004 гг., к имипенему были нечувствительны 0,3% штаммов, к эртапенему – 1,3% [17]. По данным исследования MYSTIC, все штаммы *E. coli*, выделенные в США, сохраняли чувствительность

к имипенему и меропенему [18], тогда как в Европе 0,9% кишечных палочек были нечувствительны к имипенему, 0,2% – к меропенему [17]. Среди остальных антибиотиков сравнительно высокую активность против кишечных палочек проявляли цефоперазон/сульбактам (7,2–15,5% нечувствительных штаммов), пиперациллин/тазобактам (15,7–15,8%), амикацин (17,4–19,8%). По данным зарубежных исследований, активность этих антибиотиков была значительно выше. Так, в стационарах США к пиперациллину/тазобактаму были нечувствительны 1,5–7,6% штаммов *E. coli*, к амикацину – 0–1,6% [11, 18, 19]; в Европе нечувствительными к пиперациллину/тазобактаму были 5,1–11,5% штаммов [11, 17, 20, 21], к цефоперазону/сульбактаму – 2,3% [22], к амикацину – 0,3–1,1% [20, 21].

В российских стационарах кишечные палочки характеризовались высокой частотой резистентности к цефалоспорином: нечувствительными к цефотаксиму были 46,4–66,8% штаммов, к цефтриаксону – 46,1%, к цефоперазону – 49,2–67,8%, к цефтазидиму – 33,2–59,2%, к цефепиму – 34,8–59,2%. По данным зарубежных исследований, активность цефа-

Таблица 3. Чувствительность к антибиотикам штаммов *E. coli*, продуцирующих БЛРС (n=193), выделенных в 2002–2004 гг.

Антибиотики	Ч, %	У, %	Р, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Амикацин	61,7	9,8	28,5	16	512	0,5–512
Амоксициллин/клавуланат	14,0	38,3	47,7	16	64	4–128
Гентамицин	11,4	0,0	88,6	256	256	1–256
Имипенем	100,0	0,0	0,0	0,125	0,5	0,06–4
Ко-тримоксазол	20,7	0,0	79,3	128	256	0,125–256
Левифлоксацин	19,7	0,0	80,3	16	32	0,03–128
Меропенем	100,0	0,0	0,0	0,06	0,06	0,06–4
Моксифлоксацин	19,7	0,5	79,8	32	64	0,03–128
Пиперациллин/газобактам	73,1	9,8	17,1	8	256	0,5–256
Тикарциллин/клавуланат	0,5	13,5	86,0	256	256	16–256
Цефоперазон/сульбактам	68,9	18,7	12,4	16	64	0,5–128
Ципрофлоксацин	19,2	0,5	80,3	64	128	0,03–128
Эртапенем	99,0	0,5	0,5	0,06	0,5	0,06–32

Таблица 4. Чувствительность к антибиотикам штаммов *E. coli*, продуцирующих БЛРС (n=95), выделенных в 2006–2008 гг.

Антибиотики	Ч, %	У, %	Р, %	МПК ₅₀ , мг/л	МПК ₉₀ , мг/л	Диапазон МПК, мг/л
Амикацин	72,6	9,5	17,9	8	512	2–512
Амоксициллин/клавуланат	4,2	72,6	23,2	16	32	8–128
Гентамицин	27,4	0,0	72,6	128	256	1–256
Дорипенем	100,0	0,0	0,0	0,06	0,125	0,06–0,5
Имипенем	100,0	0,0	0,0	0,125	0,5	0,06–1
Ко-тримоксазол	28,4	0,0	71,6	128	128	0,125–256
Левифлоксацин	13,7	0,0	86,3	16	32	0,3–64
Меропенем	100,0	0,0	0,0	0,06	0,25	0,06–0,25
Нетилмицин	10,5	25,3	64,2	32	256	0,5–256
Пиперациллин/газобактам	67,4	25,3	7,4	16	32	1–256
Фосфомицин	100,0	0,0	0,0	1	2	0,5–4
Цефоперазон/сульбактам	88,4	5,3	6,3	16	32	2–128
Ципрофлоксацин	13,7	0,0	86,3	128	128	0,03–128
Эртапенем	100,0	0,0	0,0	0,125	2	0,06–2

лоспоринов в отношении *E. coli* была значительно выше. Так, среди кишечных палочек, выделенных в США, нечувствительными к цефотаксиму были 2% штаммов, цефтриаксону – 2–6,7%, цефепиму – 2%, цефтазидиму – 3% [11, 19]. В странах Европы нечувствительными к цефтриаксону были 8,9% штаммов, цефтазидиму – 5,1–8,2%, цефепиму – 5% [17, 21].

Наиболее распространенным механизмом резистентности к цефалоспорином у *E. coli* является продукция БЛРС. В настоящем исследовании выявлена высокая распространенность БЛРС-про-

дукторов. Общая частота таких штаммов в стационарах России составила 49,7% в 2002–2004 гг., а в 2006–2008 гг. достигла 76,6%. По данным зарубежных исследований, продукция БЛРС среди нозокомиальных *E. coli* распространена в значительно меньшей степени. В США она составляла 2,2–11,2%, в странах Европы 0,9–8% [22, 23]. Более высокая распространенность БЛРС у *E. coli* отмечена в Азиатско-Тихоокеанском регионе и странах Латинской Америки – 12 и 13,5% соответственно [20, 23, 24]. В последние годы отмечается возрастание доли *E. coli*, продуцирующих БЛРС, особенно

СТХ-М типа. При этом именно среди *E. coli* по сравнению с другими энтеробактериями отмечается более масштабное распространение СТХ-М ферментов [25, 26].

Результаты нашего исследования показали низкую активность гентамицина, ципрофлоксацина и левофлоксацина против кишечных палочек: количество нечувствительных штаммов составляло 53,9, 51,5–65,5 и 51–64,5% соответственно. По данным зарубежных исследователей, активность этих антибиотиков выше. Так, среди кишечных палочек, выделенных в США, нечувствительными к гентамицину были 5–7,9%, к ципрофлоксацину – 3–17,5% [11, 19, 27], в странах Европы – 12,2 и 18,2% соответственно [17]. К левофлоксацину наиболее высокая частота резистентности отмечалась в Азиатско-Тихоокеанском регионе и странах Латинской Америки – 38,4 и 34% нечувствитель-

ных штаммов соответственно. В США и странах Европы этот показатель составил 23,7 и 22,8% соответственно [20].

Заключение

Таким образом, в течение последних 6 лет *E. coli* остается одним из самых проблемных возбудителей нозокомиальных инфекций в российских стационарах, особенно часто вызывая инфекции в ОРИТ и отделениях хирургического профиля. За данный период отмечается рост частоты резистентности к большинству антибактериальных препаратов, имеющих в арсенале клиницистов. Наиболее активными остаются карбапенемы (имипенем, меропенем, дорипенем и эртапенем), а также отмечается сохранение достаточной активности пиперациллина/газобактама и цефоперазона/сульбактама.

Литература

- Sweeney N. J., Klemm P., McCormick B.A., et al. The *Escherichia coli* K-12 *gntP* gene allows *E. coli* F-18 to occupy a distinct nutritional niche in the streptomycin-treated mouse large intestine. *Infect Immun* 1996; 64:3497-503.
- McBean M., Rajamani S. Increasing rates of hospitalization due to septicemia in the US elderly population, 1986-1997. *J Infect Dis* 2001; 183:596-603.
- Gransden W., Eykyn S., Phillips I., Rowe B. Bacteremia due to *Escherichia coli*: A study of 861 episodes. *Rev Infect Dis* 1990; 12:1008-18.
- Roberts F., Geere I., Coldman A. A three-year study of positive blood cultures, with emphasis on prognosis. *Rev Infect Dis* 1991; 13:34-46.
- Vastag B. New vaccine decreases rate of nosocomial infections. *JAMA* 2001; 285:1565.
- Siegmán-Igra Y., Fourer B., Orni-Wasserlauf R., et al. Reappraisal of community-acquired bacteremia: A proposal of a new classification for the spectrum of acquisition of bacteremia. *Clin Infect Dis* 2002; 34:1431-39.
- Russo T., Johnson J. Medical and economic impact of extraintestinal infections due to *Escherichia coli*: an overlooked epidemic. *Microbes and Infect* 2003; 5:449-56.
- Minino A., Smith B. Deaths: Preliminary data for 2000. *National Vital Statistics Reports* 2001; 49:1-40.
- Fluit A., Schmitz F., Verhoef J., Group ESP. Frequency of isolation of pathogens from bloodstream, nosocomial pneumonia, skin and soft tissue, and urinary tract infections occurring in European patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:188-91.
- Bernard G., Vincent J., Laterre P., et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699-709.
- Neuhauser M.M., Weinstein R.A., Rydman R., Danziger L.H., Karam G., Quinn J.P. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units. *JAMA* 2003; 289: 885-8.
- Kramer A., Schwebke I., Kampf G. How long do nosocomial pathogens persist on inanimate surfaces? A systematic review. *BMC Infectious Diseases* 2006, 6:130.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 14th informational supplement. NCCLS document M100-S14. 2004. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.
- Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 16th informational supplement. CLSI document M100-S16. 2008. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 13th informational supplement. NCCLS document M100-S13 2003. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA.
- Методические указания МУК 4.2.1890-04 «Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам». 2004.
- García-Rodríguez J.-A., Jones R.N. and the MYSTIC Programme Study Group. Antimicrobial resistance in gram-negative isolates from European intensive care units: data from the Meropenem Yearly Susceptibility Test Information Collection (MYSTIC) Programme. *J Chemother* 2002; 14:25-32.
- Rhomberg P.R., Jones R.N. Contemporary activity of meropenem and comparator broad-spectrum agents: MYSTIC program report from the United States component (2005). *Diagn Microbiol Infect Dis* 2007; 57:207-215.
- Lockhart S.R., Abramson M.A., Beekmann S.E., et al. Antimicrobial resistance among Gram-negative bacilli

- causing infections in intensive care unit patients in the United States between 1993 and 2004. *J Clin Microbiol* 2007; 45:3352-9.
20. Reinert R.R., Low D.E., Rossi F., Zhang X., Wattal C., Dowzicky M.J. Antimicrobial susceptibility among organisms from the Asia/Pacific Rim, Europe and Latin and North America collected as part of TEST and the *in vitro* activity of tigecycline. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60:1018-29.
 21. Hoban D., Bouchillon S., Johnson B., et al. Tigecycline *in vitro* activity in current European pathogens - T.E.S.T. Programm 2006. Abstract P490. In: Programs and Abstracts of the 16th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Nice, France, 2006.
 22. Cermak P., Kolar M., Latal T. Frequency of gram-negative bacterial pathogens in bloodstream infections and their resistance to antibiotics in the Czech Republic. *Intern J Antimicrob Agents* 2004; 23:401-404.
 23. Nijssen S., Florjin A., Bonten M.J.M., Schmitz F.J., Verhoef J., Fluit A.C. Beta-lactam susceptibilities and prevalence of ESBL-producing isolates among more than 5000 European *Enterobacteriaceae* isolates. *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24:585-591.
 24. Streit J.M., Jones R.N., Sader H.S., Fritsche T.R. Assessment of pathogen occurrence and resistance profiles among infected patients in the intensive care unit: report from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Programm (North America, 2001). *Int J Antimicrob Agents* 2004; 24: 111-8.
 25. Livermore D.M., Canton R., Gniadkowski M., et al. CTX-M: changing the face of ESBLs in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2007;59:165-74.
 26. Эйдельштейн М.В., Страчунский Л.С., исследовательская группа РОСНЕТ. Динамика распространённости и чувствительности БЛРС–продуцирующих энтеробактерий к различным антимикробным препаратам в ОРИТ России. *Клин Микробиол Антимикроб Химиотер.* 2005; 7(4):323-36.
 27. Gales A.C., Jones R.N., Sader H.S. Global assessment of the antimicrobial activity of polymyxin B against 54 731 clinical isolates of Gram-negative bacilli: report from the SENTRY antimicrobial surveillance programme (2001-2004). *Clin Microbiol Infect* 2006; 12:315-21.

УДК 616.992.282-053.12-002:615.282.84

Клинико-экономическая целесообразность профилактики инвазивных микозов позаконазолом в сравнении с флуконазолом и итраконазолом у пациентов с выраженной нейтропенией

Ю.Б. Белоусов^{1,2}, А.С. Колбин³, О.А. Королева³, Д.Ю. Белоусов^{2,4}, Н.Н. Климко⁵¹ Российский государственный медицинский университет, Москва, Россия² Российское общество клинических исследователей, Москва, Россия³ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия⁴ ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Россия⁵ Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, Санкт-Петербург, Россия

Впервые в российских экономических условиях при помощи методов математического моделирования было проведено клинико-экономическое исследование использования позаконазола в сравнении с флуконазолом или итраконазолом для первичной профилактики *инвазивных микозов* (ИМ) у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне острого миелоидного лейкоза или миелодиспластического синдрома. Рассчитаны суммарная стоимость, включающая стоимость профилактики и лечения ИМ, частота случаев возникновения микозов и количество сохраненных лет жизни для пациентов в каждой группе профилактики. Чтобы оценить степень неточности результатов, были проведены детерминистический односторонний анализ и вероятностный анализ чувствительности. В результате было показано, что среднее значение стоимости лечения микозов (рассчитывали как среднее арифметическое стоимости лечения вориконазолом, каспофунгином и липидным комплексом амфотерицина В) в группе, получавшей позаконазол, было более низкое по сравнению с группой, принимавшей флуконазол/итраконазол, на 5,6%. При детальном изучении структуры затрат было показано, что при профилактике затра-

ты в группе, получавшей позаконазол, более высокие по сравнению с группой, принимавшей флуконазол/итраконазол (разница в 12,9 раза), вследствие более высокой цены на позаконазол. При лечении развившегося микоза суммарные затраты в группе, получавшей позаконазол, были более низкие по сравнению с группой, принимавшей флуконазол/итраконазол (разница в 2,2 раза), вследствие снижения риска возникновения ИМ при профилактике позаконазолом. Анализ основного сценария свидетельствует, что режим профилактики позаконазолом одновременно менее дорогостоящий и более эффективный (доминирующий), по сравнению с режимом профилактики флуконазолом/итраконазолом. Анализ альтернативного сценария, при котором частота развития ИМ и летальности была равноценной в обеих группах профилактики, также показал доминирование стратегии профилактики позаконазолом. Односторонний анализ чувствительности показал, что частота случаев развития микозов на фоне профилактики позаконазолом имеет большее влияние на инкрементальный коэффициент эффективности затрат, чем изменение связанных с ИМ затрат или закупочной цены на противогрибковые средства.

Ключевые слова: инвазивный микоз, клинико-экономический анализ, позаконазол, профилактика.

Контактный адрес:
Алексей Сергеевич Колбин
Эл. почта: alex.kolbin@mail.ru

Clinical and Economic Expediency of Posaconazole Comparing with Fluconazole and Itraconazole in Primary Prophylaxis of Systemic Mycoses in Severe Neutropenic Patients

Yu.B. Belousov^{1,2}, A.S. Kolbin³, O.A. Koroleva³, D.Yu. Belousov^{2,4}, N.N. Klimko⁵

¹ Russian State Medical University, Moscow, Russia

² Russian Clinical Research Society, Moscow, Russia

³ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia

⁴ Pharmacoeconomic Research Centre, Moscow, Russia

⁵ Saint-Petersburg Medical Academy for Postgraduate Education, Saint-Petersburg, Russia

For the first time in Russian economic conditions and with use of mathematic modeling, clinical-economic study of posaconazole in comparison with fluconazole/itraconazole for primary prophylaxis of invasive mycoses in patients with severe neutropenia due to acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome was conducted. The total costs, consisted of costs of the prophylaxis and treatment of invasive mycoses, was calculated taking into consideration the rate of fungal infections and the number of saved life years in each prophylaxis group. As a result it has been shown that the mean cost of the treatment of invasive fungal infections (calculated as arithmetic mean of costs of voriconazole, caspofungin and amphotericin B lipid complex used for the treatment of fungal infections) in posaconazole prophylaxis group was 5.6% lower in comparison with fluconazole/itraconazole group. In detailed analysis of expenses structure the direct cost

of posaconazole prophylaxis was 12.9 times higher than in fluconazole/itraconazole group due to higher price of posaconazole. But at the same time total cost of the treatment of fungal infectious complications in posaconazole group was 2.2 times lower than in fluconazole/itraconazole group due to lower incidence of development of fungal infections. Analysis of main scenario is advising that the regimen of prophylaxis containing posaconazole is overall cost-effective in comparison with conventional fluconazole/itraconazole regimens.

One-sided sensitivity analysis has shown that the rate of development of fungal infections during the posaconazole prophylaxis has greater influence on costs incremental coefficient than direct costs of prophylactic antifungals.

Key words: invasive mycose, pharmacoeconomics, posaconazole, prophylaxis

Введение

В последние десятилетия *инвазивные микозы* (ИМ) стали одной из основных причин заболеваемости и летальности у гематологических больных с нейтропенией [1,2]. Частота ИМ у больных *острым миелоидным лейкозом* (ОМЛ) или *миелодиспластическим синдромом* (МДС) может колебаться в пределах 4–45%. Летальность при инвазивном кандидозе или аспергиллезе достигает 40–50%, а при фузариозе или зигомикозе – 70% и более. Кроме того, развитие ИМ приводит к значительному увеличению продолжительности и стоимости лечения [3–5]. Таким больным обычно профилактически назначают противогрибковые препараты, так как ИМ трудно диагностировать, а несвоевременно начатое лечение сопровождается повышением летальности [1, 2].

Основными средствами антифунгальной профилактики являются азольные антимикотики – флуконазол и итраконазол. В контролируемых исследованиях было показано, что профилактическое применение этих препаратов у больных с нейтропенией приводит к снижению частоты ИМ и атрибутивной летальности [6]. Флуконазол

характеризуется хорошей переносимостью, но не активен в отношении плесневых грибов, например *Aspergillus* spp., которые являются частыми возбудителями ИМ у больных с нейтропенией. Спектр активности итраконазола шире, чем у флуконазола, и включает *Aspergillus* spp. Однако применение итраконазола ограничивают плохая переносимость раствора для приема внутрь, содержащего циклодекстрин, и непредсказуемая биодоступность капсул. Таким образом, флуконазол и итраконазол имеют ограничения, связанные с недостаточно широким спектром активности, низкой биодоступностью или плохой переносимостью [7].

Позаконазол – пероральный азольный антимикотик нового поколения с широким спектром антифунгальной активности, показавший в контролируемых клинических исследованиях более высокую эффективность при профилактическом применении у больных с нейтропенией по сравнению с флуконазолом и итраконазолом [8–10]. Проведенные в США и в Европе фармакоэкономические исследования также показали, что позаконазол превосходит флуконазол и итраконазол по клинико-экономическим показателям [11–13]. Однако известно, что результаты зарубежных экономических расчетов, в отли-

чие от клинических, нельзя полностью экстраполировать на отечественную практику из-за существенных различий в ценообразовании на медицинские услуги, в соотношении цен на ЛС и оплаты труда медперсонала. В связи с этим необходим клинико-экономический анализ профилактического применения в российских условиях позаконазола у больных с нейтропенией.

Цель настоящего исследования – оценить клинико-экономическую целесообразность профилактики инвазивных микозов позаконазолом в сравнении с флуконазолом/итраконазолом у больных острым миелоидным лейкозом или миелодиспластическим синдромом с выраженной нейтропенией.

Материал и методы исследования

При проведении клинико-экономического анализа использовали отраслевые стандарты, вошедшие в «Клинико-экономические исследования», применяемые в Российской Федерации (Общее положение ОСТ 91500.14.0001-2002) [14]. При проведении экономической оценки целесообразности профилактики ИМ позаконазолом использовали методологию «анализа решения» для построения модели (дерево решений) [15]. При построении «модели анализа решений» применяли рекомендации Международного общества фармакоэкономических исследований (ISPOR, 2002) [16].

Характеристика затрат. Единицами эффективности были: (1) число предотвращенных случаев ИМ; (2) выживаемость (число сохраненных лет жизни). Параллельно с оценкой эффективности определяли общие затраты (*cost of illness* – СБ, формула для расчета СБ – сумма прямых затрат) в каждой группе профилактики для дальнейшего вычисления коэффициента стоимость-эффективность (*cost-effectiveness ratio* – CER), по формуле $CER = ПЗ/ЭП$, где отношение *прямых затрат* (ПЗ) к *эффективности профилактики* (ЭП) [10, 11]. При превышении эффективности и стоимости одного из исследуемых режимов профилактики по сравнению с другим режимом профилактики был проведен инкрементальный анализ (*incremental cost-effectiveness ratios* – ICERs) с применением формулы $ICER = ПЗ\ 1\ метода\ профилактики - ПЗ\ 2\ метода\ профилактики / ЭП\ 1\ метода\ профилактики - ЭП\ 2\ метода\ профилактики$.

Данный анализ проводили при определении дополнительных затрат (стоимости) для предотвращения 1 случая ИМ и/или 1 года сохраненной жизни [17].

При проведении вероятностного анализа чувствительности применяли такой показатель как порог готовности общества платить или порог фармако-

экономической целесообразности (*cost-effectiveness threshold*), который рассчитывается как трехкратный *внутренний валовый продукт* (ВВП) на душу населения [18, 19].

Стоимость профилактики инвазивных микозов. Был составлен перечень ПЗ: стоимость койко-дня; затраты на антимикотик, включая затраты на его введение (растворы, системы, катетеры, перевязочный материал). Затраты на приобретение флуконазола и итраконазола были оценены на основании данных «Фарминдекса» [20]. В связи с тем, что бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс» на момент проведения данного исследования не содержал информации о цене позаконазола, так же как и другие Интернет-источники, информация о затратах на приобретение позаконазола была получена от компании Шеринг-Плау. Рыночная стоимость одного флакона позаконазола в России рассчитывалась¹ как СІР 2008 + таможенные пошлины + НДС, исходя из курса доллара на 25.09.2008. Ежедневная стоимость флуконазола была вычислена как средняя цена на одно введение для взрослого пациента (70 кг) из расчета 400 мг ежедневно; стоимость итраконазола – из расчета 200 мг два раза в день; позаконазола – 600 мг ежедневно. Затем, для расчета стоимости профилактики ИМ, ежедневные затраты на препарат были умножены на среднюю продолжительность профилактики. Для больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией стоимость профилактики флуконазолом и итраконазолом была рассчитана исходя из условий, что флуконазол получили 81% пациентов, а итраконазол – 19% [9].

Стоимость лечения инвазивных микозов. Был составлен перечень ПЗ: стоимость койко-дня; затраты на клинико-лабораторные процедуры, проведенные при постановке диагноза ИМ; затраты на антимикотик при лечении ИМ (на примере *инвазивного аспергиллеза* – ИА), включая затраты на его введение (растворы, системы, катетеры, перевязочный материал); затраты на диагностику нежелательных явлений; затраты на консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога) + ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, селезенки или печени + компьютерно-томографическое исследование (КТ) почек, исследования головного мозга, пазух носа, легких, почек, печени + посевы различных биосубстратов на среду Сабуро. Затраты на приобретение вориконазола, каспофунгина, липидного комплекса

¹ СІР (Carriage and Insurance Paid to Moscow) 2008 = 1800\$; таможенные пошлины – 10,15%; НДС = (СІР 2008+10,15%) × 10% = 198,2\$.

амфотерицина В были оценены на основании данных «Фарминдекса» [20].

Данные о пациентах. Популяционные данные пациентов (вес, пол, возраст, онкогематологический диагноз, риск развития ИМ), эффективность профилактики и лечения ИМ, вероятность событий ИМ или связанной с ИМ смерти (атрибутивная летальность или ИМ-ассоциированная летальность), смерть от любых других случаев в течение периода исследования были взяты из соответствующего клинического исследования [9].

Учитывали, что профилактику проводили до 84 суток, а период наблюдения в рамках исследования составил 100 суток. Во время данного периода регистрировали следующие клинические исходы: ИМ; связанный с ИМ летальный исход; другой летальный исход (не связанный с ИМ). Вероятность клинических исходов в каждой из исследуемых групп профилактики моделировали в дереве решений. Выживаемость свыше периода наблюдения в клинических исследованиях (100 суток) моделировали путем продления дерева решений с использованием 1-месячного цикла Маркова до конца жизни всех пациентов. Это позволяло экстраполировать результаты исследования за временные рамки исследований до конца жизни пациента.

Структура модели. Модель была основана на данных многоцентрового рандомизированного открытого исследования со «слепой» оценкой эффективности профилактики ИМ позаконазолом перорально по 600 мг в сутки (по 200 мг 3 раза в сутки) по сравнению со стандартной профилактикой азолами (перорально флуконазолом или итраконазолом) у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией (рис. 1). При этом 81% пациентов получали флуконазол (перорально по 400 мг 1 раз в сутки) и 19% – перорально итраконазол (раствор для приема внутрь по 200 мг 2 раза в сутки) [9].

Модель начиналась с выбора противогрибковой профилактики. При неэффективности профилактики у пациентов мог развиваться ИМ (см. рис. 1). Пациенты с ИМ впоследствии были подвержены риску летального исхода из-за ИМ. Учитывали, что пациенты без ИМ, а также выздоровевшие после ИМ были подвержены риску смертельного исхода вследствие других, не связанных с ИМ, причин в 100-дневный период наблюдения (временной период клинического исследования). Пациенты получали антимикотики с профилактической целью в среднем диапазоне 25–29 дней. Если профилактика была неэффективна и развился ИМ (чаще это был ИА), то пациент получал антимикотическую терапию. При этом моделировали ситуацию, когда больной получал вориконазол внутривенно (в/в) по 6 мг/кг каж-

дые 12 ч, затем 4 мг/кг каждые 12 ч первые 7 дней, далее перорально по 200 мг 2 раза в сутки до купирования клинико-микробиологических и инструментальных проявлений ИА (2–3 месяца). В случае отсутствия эффективности вориконазола в течение 10 дней проводили смену антимикотической терапии: назначали липидный комплекс амфотерицина В внутривенно по 3–5 мг/кг в сутки или комбинацию вориконазола перорально по 400 мг в сутки с каспофунгином по 50 мг в/в в сутки до купирования клинико-микробиологических и инструментальных проявлений ИА (2–3 месяца). Процентное распределение между группами планировали из расчета 50% согласно данным Американского общества по инфекционным болезням по лечению ИА [21]. Данные по эффективности лечения ИА получали, исходя из международных клинических исследований и рекомендаций [21–25].

Учитывая, что частота летальных исходов вследствие основных заболеваний и нежелательных явлений не отличалась в исследуемых группах, неассоциированная с ИМ летальность предполагалась одинаковой для всех групп в каждом из исследований. Данные по выживаемости после 100-дневного периода по завершении профилактики оценивали с использованием вторичных источников. Так, данные по 5-летнему выживанию для пациентов с ОМЛ были получены из базы данных Национального Института Рака США [26]. Данные по 5-летнему выживанию для пациентов с МДС были получены из долгосрочного исследования эффективности интенсивных режимов химиотерапии МДС [27].

Источники данных. Модель включала в себя данные по затратам каждого из возможных исходов и вероятность каждого исхода. Результаты модели выражали в общей стоимости (затратах), частоте ИМ и годах жизни. Параметры для моделей и источники данных приведены в табл. 1–3.

Проведение анализа. Данные были обработаны методом математической статистики в среде MS Windows (пакет программы MS Excel).

Основной сценарий. Общее количество ИМ и продолжительность жизни (лет) были определены для каждой из исследуемых групп. Общая стоимость была определена для каждой исследуемой группы и включала стоимость профилактики и лечения ИМ (ИА) для тех пациентов, у которых был диагностирован ИМ. Инкрементальные коэффициенты стоимость-эффективность (ICERs) оценивали первичным упорядочиванием стратегий профилактики по возрастающей величине стоимости. Если менее дорогостоящая стратегия была более эффективной, то ее считали «домини-

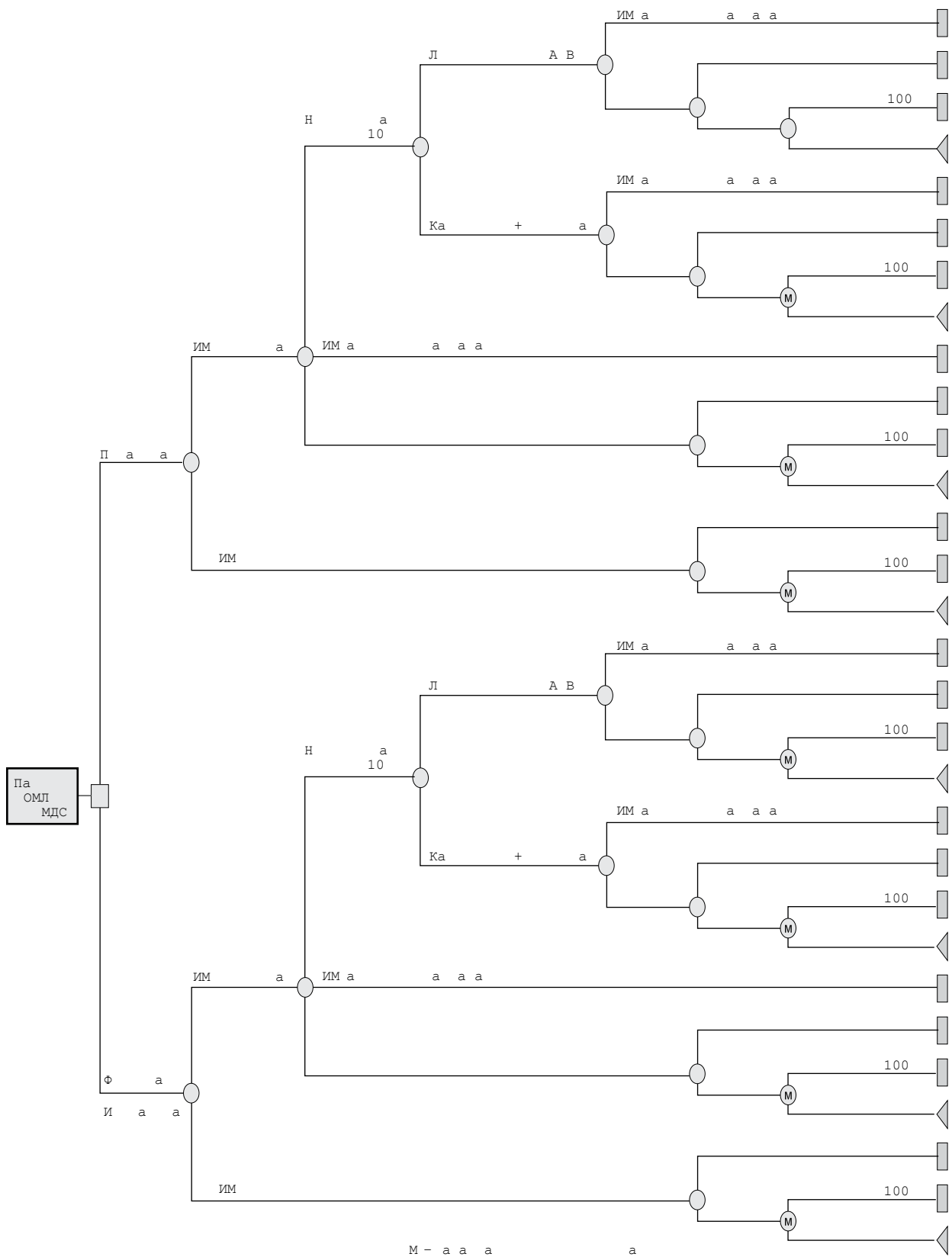


Рис. 1. Дерево решений для фармакоэкономической оценки профилактики ИМ у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией.

Таблица 1. Показатели и источники данных для фармакоэкономической оценки профилактики ИМ у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией

Параметры модели	Значение	Источник
Эффективность профилактики, %:		
частота развития ИМ при профилактике позаконазолом	0,05	[9]
частота развития ИМ при профилактике флуконазолом/итраконазолом	0,11	[9]
Вероятность смерти вследствие развития ИМ, %:		
частота ИМ-ассоциированной смерти (атрибутивная летальность) при профилактике позаконазолом	0,36	[9]
частота ИМ-ассоциированной смерти (атрибутивная летальность) при профилактике флуконазолом/итраконазолом	0,48	[9]
Вероятность смерти от других причин в течение 100 дней	0,15	[9]
Относительная выживаемость свыше 100 дней для пациентов с ОМЛ	0,21	[26]
Относительная выживаемость свыше 100 дней для пациентов с МДС	0,08	[27]
Стоимость, руб.:		
стоимость позаконазола (в день)	7789 ¹	SP
стоимость флуконазола (в день)	746 ²	[20]
стоимость итраконазола (в день)	503 ³	[20]
Длительность, дни		
длительность профилактики позаконазолом	24,9	[9]
длительность профилактики флуконазолом	28,9	[9]
длительность профилактики итраконазолом	24,9	[9]
Коэффициент дисконтирования, %	5	[14]
ВВП, руб.	232302	[18]
Порог готовности общества платить, руб.	697000	[18; 19]

Примечание. ¹ Ноксифил, суспензия для приема внутрь, 105 мл (40 мг/мл), 1 фл;

² Дифлюкан, капсул. 50 мг № 7

³ Орунгал, 150 мл (10 мг/мл), 1 фл.

рующей», и инкрементальный коэффициент стоимость-эффективность (ICER) не вычисляли. Если более дорогостоящая стратегия была также более эффективной, то ICER определяли как отношение инкрементальной стоимости (разница в стоимости двух стратегий) к инкрементальной эффективности (разница в эффективности двух стратегий). Все затраты и результаты здоровья дисконтировали в размере 5% за каждый год [14, 15].

Альтернативный сценарий. Был проведен альтернативный сценарий, в котором летальность в случае развития ИМ была равноценной в обеих группах профилактики: 0,43 – при профилактике ИМ у пациентов с выраженной нейтропенией на фоне ОМЛ или МДС.

Анализ чувствительности. Были проведены многократные односторонние исследования чувствительности, чтобы проверить устойчивость полученных результатов модели к изменениям в таких ключевых параметрах, как эффективность препарата, частота развития ИМ по основному сценарию,

затраты. Это было сделано путем изменения параметров по одному от 75% до 125% от их исходных величин и последующего определения результатов. При оценке эффективности позаконазола разброс величин в одностороннем анализе чувствительности рассчитывали, исходя из 95% доверительного интервала в отношении шансов для позаконазола в сравнении с флуконазолом или итраконазолом (по результатам исследования). Вероятностный анализ чувствительности Монте-Карло использовали для оценки влияния неточности параметров на результаты исследования, особенно относительно эффективности лечения и связанных с ИМ затрат. Для проведения анализа Монте-Карло неточность в ключевых параметрах модели была охарактеризована распределением вероятностей вокруг каждой из средних величин названных параметров. К таким параметрам в данном случае относили: вероятность развития ИМ (в зависимости от метода профилактики), вероятность смерти в результате ИМ и смерти от других причин, а также стоимость лече-

Таблица 2. Лечебно-диагностические процедуры и их стоимость при ИМ у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией

Показатель	Значение (диапазон), руб.*	Средняя частота	Источник
Койко-день при ОМЛ и МДС	2175 (2000–2500)	100	[9, 28]
Консультации специалистов (офтальмолога, клинического миколога, клинического фармаколога)	300 (205–400)	13	[21, 25]
Компьютерно-томографическое исследование легких	4000 (3500–5000)	3	[21, 25]
Компьютерно-томографическое исследование пазух носа	4000 (3500–5000)	3	[21, 25]
Определение антигена <i>Aspergillus</i> (галактоманна) в сыворотке крови	1500 (1200–2000)	3	[21, 25]
Микроскопия и посев мокроты, отделяемого из носа	1000 (700–1200)	3	[21, 25]
Бронхоскопия	900 (800–1100)	2	[21, 25]
Посев крови на среду Сабуро	1000 (500–1200)	6	[21, 25]
Ультразвуковое исследование органов брюшной полости	600 (500–1500)	3	21; 25

Примечание. * средние показатели по России (по данным поисковых систем в Интернете)

Таблица 3. Показатели и источники данных для клинико-экономической оценки лечения ИМ у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией

Параметры модели	Значение	Источник
Эффективность лечения ИА, %:		
вориконазол	0,53	[21]
вориконазол и каспифунгин	0,45	[21, 22, 29]
липидный комплекс амфотерицина В	0,44	[21, 22, 25, 30]
Стоимость лечения ИА, руб.:		
каспифунгин (1 день)	17242 ¹	[20]
липидный комплекс амфотерицина В (1 день)	43050 ²	[20]
вориконазол <i>per os</i> (1 день)	4020 ³	[20]
вориконазол в/в (1 день)	14000 ⁴	[20]
Стоимость введения парентеральных антимикотиков, руб.:		
стоимость центрального венозного катетера длительного стояния	6000	[20]
Для липидного комплекса амфотерицина В – премидикация, руб.:		
анальгин 50% 2 мл + димедрол 1% 1 мл	15	[20]
до и после инфузии в/в до 300 мл физиологического раствора	10	[20]
Диагностика и лечение нежелательных явлений, руб.:		
биохимический анализ крови	1000/3 дня	[20]
Только для липидного комплекса амфотерицина В, руб.:		
коррекция уровня электролитов	10	[20]
Длительность, дни:		
длительность лечения ИМ (ИА)	60–90 ⁵	[21, 31]

Примечание. ¹ Кансидас, лиоф. д/ин. 50 мг фл. 10 мл
² Амфолип, фл. 5 мг/мл 10 мл № 1
³ Вифенд, табл. п/обол. 200 мг № 14
⁴ Вифенд, лиоф. д/ин. фл. 200 мг
⁵ В анализе длительность лечения ИМ (ИА) составляла 90 дней

ния ИМ. Величины вероятности были получены в результате бета-распределения, при этом параметры отражали объем выборки по результатам исследования, а затраты, связанные с ИМ, было решено считать полученными в ходе гамма-распределения, при этом параметры оценивали субъективно. Таким образом, было решено считать, что средняя величина связанных с ИМ затрат равна величине параметра основной модели, а стандартное отклонение составляет 15% средней величины. Генератор случайных чисел использовали для получения значений параметров из каждого распределения, эти значения пропускали через модель, и таким образом были получены оценки затрат и эффективности для каждой стратегии профилактики, исходя из которых затем обычным путем рассчитывали возрастающую стоимость и эффективность. Такое получение значений параметров и пропускание их через модель повторяли 1000 раз; результаты были представлены графически.

Моделирование по методу Монте-Карло сделало возможным оценку вероятности каждого из трех событий при профилактике позаконазолом в сравнении со стандартным режимом профилактики: (1) позаконазол является доминирующим (превосходит по эффективности/безопасности и меньше по суммарной стоимости профилактики и лечения случаев ИМ); (2) позаконазол является доминируемым (превосходит по эффективности/безопасности и больше по суммарной стоимости профилактики и лечения случаев ИМ, при этом стоимость сохраненного года жизни превышает пороговый уровень фармакоэкономической целесообразности); или (3) позаконазол является фармакоэкономически целесообразной стратегией (превосходит по эффективности/безопасности и больше по суммарной стоимости профилактики и лечения случаев ИМ, при этом стоимость сохраненного года жизни не превышает пороговый уровень фармакоэкономической целесообразности).

Пороговым уровнем фармакоэкономической целесообразности для России считали стоимость сохраненного года жизни равной 697 000 руб (€19 634). Данный показатель был рассчитан на основании рекомендаций ВОЗ как 3-кратное ВВП на душу населения [18, 19].

Дополнительно результаты представили в виде кривой приемлемости эффективности затрат (cost-effectiveness acceptability curve – CEAC), которая была получена систематическим переводом прямой, отражающей пороговый уровень фармакоэкономической целесообразности за сохраненный год жизни, из горизонтальной в вертикальную позицию (таким образом, увеличивался пороговый уро-

вень фармакоэкономической целесообразности) и перерасчетом соотношения между результатами анализа ниже порогового уровня фармакоэкономической целесообразности и всеми результатами анализа.

Вероятностный анализ чувствительности был проведен только для показателя стоимость года сохраненной жизни в связи со сложностью интерпретации порогового уровня фармакоэкономической целесообразности за один случай предотвращенного ИМ.

Результаты исследования

Основной сценарий. Затраты на лечение.

На рис. 2 представлены стоимость профилактики и лечения ИМ (среднее значение стоимости лечения ИМ рассчитывалось как среднее арифметическое стоимости препаратов вориконазол и каспофунгин и препарата липидный комплекс амфотерицина В) в расчете на одного пациента и суммарная стоимость в каждой из исследуемых групп. Суммарная стоимость в группе, получавшей позаконазол, была более низкая по сравнению с группой, принимавшей флуконазол/итраконазол (415 293 руб. против 440 073 руб.), при более высокой стоимости профилактики (225 102 руб. против 17 426 руб.) и более низкой стоимости лечения ИМ (190 191 руб. против 422 647 руб.).

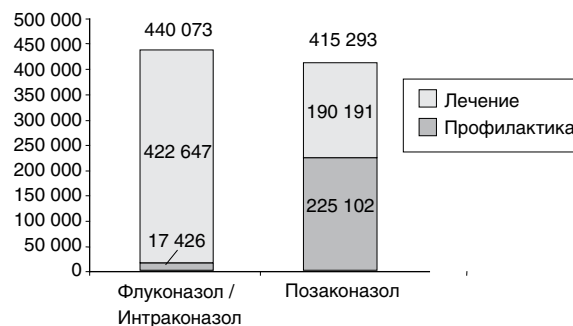


Рис. 2. Стоимость (в рублях) профилактики и лечения ИМ в группах, получавших позаконазол и флуконазол/итраконазол, у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией, в расчете на одного пациента.

Инкрементальный коэффициент стоимость-эффективность. В табл.4 приведены данные по стоимости, частоте предотвращенных случаев ИМ и по сохраненным годам жизни, которые используют для оценки эффективности затрат. Как видно из представленных данных, преимущества профилактики позаконазолом по сравнению с флуконазолом/итраконазолом были следующими: число предотвращенных случаев ИМ было больше на 0,06 и

Таблица 4. Эффективность затрат, связанных с профилактикой ИМ позаконазолом (ПОЗ), в сравнении с флуконазолом/итраконазолом (ФЛУ/ИТР) у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией, в расчете на одного пациента

Профилактика	Суммарная стоимость, руб.*	Инкрементальная стоимость, руб.*	Частота ИМ	Инкрементальная эффективность*	Годы жизни*	Сохраненные годы жизни*	ICER (за 1 год сохраненной жизни)	ICER (за 1 случай предотвращения ИМ)
ФЛУ/ИТР	440 073	–	0,11	–	0,72	–	–	–
ПОЗ	415 293	–24 779	0,05	0,06	0,74	0,02	Доминанта	Доминанта

Примечание. * с учетом дисконтирования

Таблица 5. Эффективность затрат, связанных с профилактикой ИМ позаконазолом, в сравнении с флуконазолом/итраконазолом у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией, в расчете на одного пациента (альтернативный сценарий)

Профилактика	Суммарная стоимость, руб.*	Инкрементальная стоимость, руб.*	Частота ИМ	Инкрементальная эффективность*	Годы жизни*	Сохраненные годы жизни*	ICER (за 1 год сохраненной жизни)	ICER (за 1 случай предотвращения ИМ)
ФЛУ/ИТР	440 073	–	0,11	–	0,72	–	–	–
ПОЗ	415 293	-24 779	0,05	0,06	0,74	0,02	Доминанта	Доминанта

Примечание. * с учетом дисконтирования

Таблица 6. Односторонний анализ чувствительности показателя эффективности затрат, связанных с профилактикой ИМ позаконазолом, в сравнении с флуконазолом/итраконазолом у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией

Параметр	Базовое значение	Отклонение в меньшую сторону*	Отклонение в большую сторону*	ICER для отклонения в меньшую сторону (руб./1 год сохраненной жизни)	ICER для отклонения в большую сторону (руб./1 год сохраненной жизни)	Величина отклонения ICER
Риск ИМ (ПОЗ)	0,05	0,0375	0,0625	Доминанта	1 414 870	–
Риск ИМ (ФЛУ)	0,11	0,08	0,14	2 302 880	Доминанта	–
Стоимость лечения ИМ, руб.	3 842 245	2 881 684	4 802 806	1 727 160	Доминанта	–
Стоимость лечения ФЛУ/ИТР, руб.	746/503	560/377	933/629	доминанта	Доминанта	–

Примечание.* значения вычислялись как отклонения ±25% от значений модели, кроме риска ИМ (ПОЗ) – в пределах 95% ДИ.

показатель сохраненных лет жизни больше на 0,02 (в расчете на одного пациента). Инкрементальный коэффициент стоимость-эффективность не рассчитывали вследствие доминирующей профилактики позаконазолом в сравнении с профилактикой флуконазолом/итраконазолом (менее дорогостоящая и более эффективная).

Альтернативный сценарий. В альтернативном сценарии летальность в случае развития ИМ была равноценной в обеих группах профилактики – 0,43. Табл. 5 содержит результаты оценки по альтернативному сценарию.

Как видно из представленных в табл. 5 данных, преимущества профилактики позаконазолом по сравнению с флуконазолом/итраконазолом были следующими: число предотвращенных случаев ИМ было больше на 0,06 и показатель сохраненных лет жизни больше на 0,02 (в расчете на одного пациента). Инкрементальный коэффициент стоимость-эффективность не рассчитывали вследствие доминирующей профилактики позаконазолом в сравнении с профилактикой флуконазолом/итраконазолом (менее дорогостоящая и более эффективная).

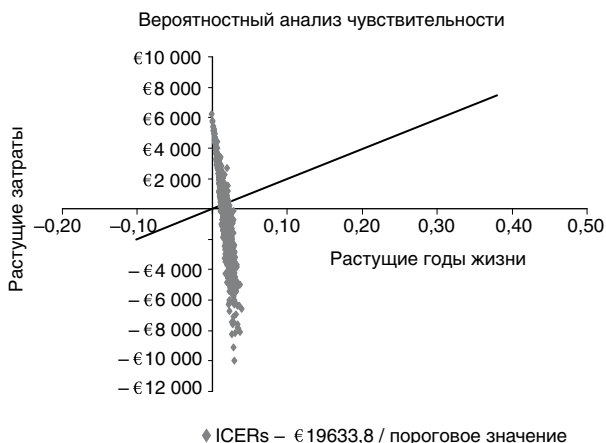


Рис. 3. Диаграмма рассеяния для 1000 случаев моделирования по двум параметрам – возрастающая стоимость и возрастающая продолжительность жизни – при сравнении двух стратегий профилактики ИМ (позаконазолом и флуконазолом/итраконазолом) у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией.

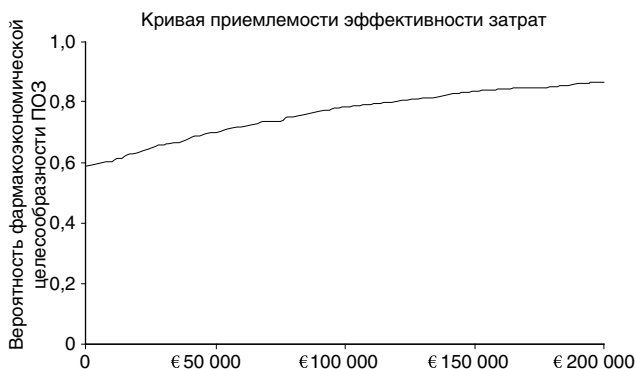


Рис. 4. Вероятность фармакоэкономической целесообразности позаконазола по сравнению с флуконазолом / итраконазолом при его применении для профилактики ИМ у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией.

Анализ чувствительности

Односторонний анализ чувствительности.

В табл. 6 представлены результаты одностороннего анализа чувствительности таких показателей, как частота развития ИМ на фоне профилактики позаконазолом в сравнении с флуконазолом, стоимость лечения ИМ (рассматривали среднюю стоимость), а также стоимость профилактики флуконазолом/итраконазолом. Результаты данного анализа показывают, что эффективность затрат на профилактику позаконазолом наиболее чувствительна к риску возникновения ИМ. При этом изменение затрат, связанных с лечением ИМ и закупочной ценой противогрибковых профилактических препаратов,

не оказывает существенного влияния на результаты модели.

Вероятностный анализ чувствительности.

Анализ чувствительности выполняли путем одновременного изменения таких показателей, как частота развития ИМ, летальность в связи с развитием ИМ, летальность по другим причинам в течение 100 дней и стоимость лечения ИМ. На рис. 3 показана диаграмма возрастающей стоимости в отношении к возрастающей продолжительности жизни, составленная на основании 1000-кратного моделирования. Небольшое количество точек слева от вертикальной оси и вверх от горизонтальной оси означают очень небольшую вероятность (менее 1%) того, что позаконазол окажется доминируемой стратегией (т.е. более дорогостоящей и менее эффективной) по отношению к профилактике флуконазолом/итраконазолом. Часть точек, которые находятся справа от вертикальной оси и выше предельной отметки 697 000 руб. (€19 634) за сохраненный год жизни показывает, что также существует вероятность того, что инкрементальный коэффициент эффективности затрат для позаконазола окажется выше 697 000 руб. (€19 634) за сохраненный год жизни (в сравнении с флуконазолом/итраконазолом). Небольшое количество точек над горизонтальной осью и ниже предельной отметки (прямая) говорит о небольшой вероятности того, что инкрементальный коэффициент эффективности затрат для позаконазола окажется между 0 руб. и 697 000 руб. (€19 634). В то же время подавляющая часть (58,8%) находится в зоне ниже горизонтальной оси, в которой стратегия применения позаконазола эффективнее и дешевле (т.е. доминирует). Среднее значение ICER (инкрементальный коэффициент) – dominant (т.е. стратегия профилактики позаконазолом доминирует).

На рис. 4 отображена кривая приемлемой эффективности затрат, которая демонстрирует вероятность того, что позаконазол фармакоэкономически целесообразен по отношению к флуконазолу/итраконазолу при изменении значений порога фармакоэкономической целесообразности. Вероятность того, что позаконазол является фармакоэкономически целесообразным при пороговом уровне 697 000 руб. (€19 634) за 1 год сохраненной жизни равна 63,4%, при 1 775 000 руб. (€50,000) вероятность составляет 70,1% и при значении 3 550 000 руб. (€100,000) – 78,4%.

Обсуждение результатов исследования

В настоящем исследовании впервые в российских экономических условиях при помощи методов математического моделирования было проведено

клинико-экономическое исследование использования позаконазола для первичной профилактики ИМ у больных с выраженной нейтропенией. Фармакоэкономическую целесообразность применения позаконазола сравнивали с использованием флуконазола или итраконазола у больных ОМЛ или МДС с выраженной нейтропенией. При помощи методов математического моделирования была рассчитана суммарная стоимость, включающая стоимость профилактики и лечения ИМ, определены частота случаев возникновения ИМ и количество сохраненных лет жизни для пациентов в каждой группе профилактики [14,15]. Для экстраполяции клинических исходов до конца жизни пациентов созданная на основании результатов опубликованных клинических исследований модель была дополнена циклами Маркова с периодом, равным одному месяцу, в которых частота летальных исходов зависела от основного диагноза пациента. Вероятность развития ИМ, летального исхода в связи с развитием ИМ и летального исхода от других причин в течение всех 100 дней клинического наблюдения для пациентов с ОМЛ (МДС) оценивали исходя из результатов исследований; летальность на протяжении более долгого срока, за пределами клинического исследования, стоимость препаратов и стоимость лечения ИМ оценивали исходя из опубликованных источников [9, 20]. Фармакоэкономические показатели рассчитывали в виде стоимости предотвращения ИМ и стоимости сохраненного года жизни. Чтобы оценить степень неточности результатов, были проведены детерминистический односторонний анализ и вероятностный анализ чувствительности [14, 15, 17]. Выводы основаны на определенных предположениях (conservative assumptions) и на результатах анализа чувствительности.

В результате при анализе прямых затрат было показано, что среднее значение стоимости лечения ИМ (рассчитывали как среднее арифметическое стоимости препаратов вориконазола, каспифунгина и липидного комплекса амфотерицина В) в группе, получавшей позаконазол, было более низкое по сравнению с группой, принимавшей флуконазол/итраконазол (415 293 руб. против 440 073 руб. соответственно). Установлено, что разница составляет 0,94 с менее затратной тактикой применения позаконазола. Иначе, применение позаконазола на 5,6% дешевле, чем флуконазола/итраконазола. Полученные данные сравнимы с результатами 2 проведенных в США исследований, где разница была 1,82 и 1,08 [11, 13].

В то же время при детальном изучении структуры затрат было показано, что при профилактике

затраты в группе, получавшей позаконазол, более высокие по сравнению с группой, принимавшей флуконазол/итраконазол (225 102 руб. и 17 426 руб. соответственно, разница в 12,9 раза или на 92%), вследствие более высокой цены на позаконазол. При лечении развившегося ИМ суммарные затраты в группе, получавшей позаконазол, более низкие по сравнению с группой, принимавшей флуконазол/итраконазол (190 191 руб. и 422 647 руб., разница в 2,2 раза или на 55%), вследствие снижения риска возникновения ИМ при профилактике позаконазолом. Полученные данные согласуются с данными проведенного в Голландии исследования [12].

В процентном соотношении от общей суммы затрат в группе позаконазола частота затрат на профилактику в нашем исследовании составляла 54% (в Голландии – 61%), а на лечение ИМ – 46% (в Голландии 39%). В группе флуконазола/итраконазола на профилактику приходилось 4% (в Голландии – 11%), а на лечение ИМ – 96% (в Голландии 89%).

Анализ основного сценария свидетельствует, что режим профилактики позаконазолом одновременно менее дорогостоящий и более эффективный (доминирующий), по сравнению с режимом профилактики флуконазолом/итраконазолом. Анализ альтернативного сценария, при котором частота развития ИМ и летальности была равноценной в обеих группах профилактики, также показал доминирование стратегии профилактики позаконазолом. Полученные данные согласуются с полученными в США результатами, в которых позаконазол также был доминирующей стратегией [11, 13].

Односторонний анализ чувствительности показал, что частота случаев развития ИМ на фоне профилактики позаконазолом имеет большее влияние на инкрементальный коэффициент эффективности затрат, чем изменение связанных с ИМ затрат или закупочной цены на противогрибковые средства. Это результат того, что разница в частоте возникновения ИМ между двумя исследуемыми группами была статистически значимой.

Результаты данного анализа позволяют сделать вывод о том, что в России использование позаконазола вместо флуконазола или итраконазола для профилактики ИМ среди пациентов с ОМЛ и МДС является фармакоэкономически целесообразным с вероятностью 63,4%, если порог стоимости 1 года сохраненной жизни составит 697 000 руб. (€19 634). Учитывая то, что формула для расчета предельной стоимости года сохраненной жизни (порог готовности общества платить) предложен ВОЗ, но официально не рекомендован законодательной и исполнительной властью в РФ, мы позволили уве-

личение предельного показателя до 3 550 000 руб. за сохраненные годы жизни. При этом, вероятность фармакоэкономической целесообразности составит 78,42%.

Выводы

1. Анализ прямых затрат показал, что профилактическое применение позаконазола приводит к снижению среднего значения стоимости лечения инвазивных микозов по сравнению с флуконазолом или итраконазолом.

2. У пациентов с ОМЛ и МДС затраты на применение позаконазола для профилактики ИМ были в 12,9 раз выше, чем при применении флуконазола или итраконазола, вследствие более высокой цены на позаконазол.

3. При лечении развившегося ИМ суммарные затраты при применении позаконазола были уже в 2,2 раза ниже, чем при применении флуконазола

или итраконазола, вследствие более низкого риска развития ИМ при профилактическом применении позаконазола у пациентов с ОМЛ и МДС.

4. Клинико-экономический анализ свидетельствует, что у больных острым миелоидным лейкозом и миелодиспластическим синдромом профилактическое применение позаконазола является одновременно менее дорогостоящим и более эффективным (доминирующим) по сравнению с флуконазолом и итраконазолом.

5. В случае использования рекомендованного ВОЗ расчета порога фармакоэкономической целесообразности/готовности общества платить (за 1 год сохраненной жизни), назначение позаконазола по сравнению с флуконазолом или итраконазолом для профилактики ИМ у пациентов с ОМЛ и МДС является фармакоэкономически целесообразным.

Литература

1. Rüping M.J., Vehreschild J.J., Cornely O.A. Antifungal treatment strategies in high risk patients. *Mycoses* 2008;51:46-51.
2. Rogers T.R., Frost S. Newer antifungal agents for invasive fungal infections in patients with haematological malignancy. *Br J Haematol* 2009; 144(5):629-41.
3. Viscoli C., Girmenia C., Marinus A., et al. Candidemia in cancer patients: a prospective, multicenter surveillance study by the Invasive Fungal Infection Group (IFIG) of the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). *Clin Infect Dis* 1999; 28:1071-9.
4. Lin S.J., Schranz J., Teutsch S.M. Aspergillosis case-fatality rate: systematic review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001;32: 358-66.
5. Bow E.J., Loewen R., Cheang M.S., Schacter B. Invasive fungal disease in adults undergoing remission-induction therapy for acute myeloid leukemia: the pathogenetic role of the antileukemic regimen. *Clin Infect Dis* 1995; 21:361-9.
6. Cornely O.A., Ullmann A.J., Karthaus M. Evidence-based assessment of primary antifungal prophylaxis in patients with hematologic malignancies. *Blood* 2003;101: 3365-72.
7. Vardakas K.Z., Michalopoulos A., Falagas M.E. Fluconazole versus itraconazole for antifungal prophylaxis in neutropenic patients with haematological malignancies: a meta-analysis of randomised-controlled trials. *Br J Haematol* 2005; 131:22-8.
8. Groll A.H., Walsh T.J. Posaconazole: clinical pharmacology and potential for management of fungal infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2005; 3:467-87.
9. Cornely O.A., Maertens J., Winston D.J., et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. *N Engl J Med* 2007; 356:348-59.
10. Frampton J.E., Scott L.J. Posaconazole : a review of its use in the prophylaxis of invasive fungal infections. *Drugs* 2008; 68(7):993-1016.
11. Collins C.D., Ellis J.J., Kaul D.R. Comparative cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with prolonged neutropenia. *Am J Health Syst Pharm* 2008; 65(23):2237-43.
12. Stam W.B., O'Sullivan A.K., Rijnders B., et al. Economic evaluation of posaconazole vs. standard azole prophylaxis in high risk neutropenic patients in the Netherlands. *Eur J Haematol* 2008; 81(6):467-74.
13. O'Sullivan A.K., Pandya A., Papadopoulos G., et al. Cost-effectiveness of posaconazole versus fluconazole or itraconazole in the prevention of invasive fungal infections among neutropenic patients in the United States. *Value in Health. International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR)* 1098-3015/08.
14. Авксентьев М.А., Герасимов В.Б., Сура М.В. Клинико-экономический анализ (оценка, выбор медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи). Под ред. П.А. Воробьева.- М.: Ньюдиамед, 2004.-404 с.
15. Планирование и проведение клинических исследований лекарственных средств / Ю.Б. Белоусов [и др.]. - М.: Общество клинических исследователей, 2000. - 579 с.
16. Weinstein M., O'Brien B., Hornberger J., et al. Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies. *Value Health* 2003; 6:9-17.
17. Walley T., Haycox A., Boland A. (Eds.). *Pharmacoeconomics*. Elsevier Health Sciences, 2004.
18. Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Сборник материалов Всероссийской конференции «Государственное регулирование в сфере обращения лекарственных средств и

- медицинских изделий - ФармМедОбращение-2008», г. Москва, 2008.
19. Suhrcke M., McKee M., Rocco L. Европейская обсерватория по системам и политике здравоохранения «Инвестиции в здоровье»: ключевое условие успешного экономического развития Восточной Европы и Центральной Азии. Всемирная организация здравоохранения от имени Европейской обсерватории по системам и политике здравоохранения. 2008. – 274 с.
 20. Бюллетень для оптовых покупателей и поставщиков медикаментов «Фарминдекс». – 2008. (www.pharmindex.ru)
 21. Walsh T.J. et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis 2008; 46: 327-60.
 22. Gilbert D.N., Moellering R.C., Epiopoulos G.M., Sande M.A., editors. The Sanford guide to antimicrobial therapy (thirty-eighth edition). USA; 2008.
 23. Herbrecht R., Denning DW., Patterson T.F., et al. Invasive Fungal Infections Group of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer and the Global Aspergillus Study Group. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. N Engl J Med 2008;347(6):408-15.
 24. Maertens J., Raad I., Petrikos J., et al. Caspofungin Salvage Aspergillosis Study Group. Efficacy and Safety of Caspofungin for Treatment of Invasive Aspergillosis in Patients Refractory to or Intolerant of Conventional Antifungal Therapy. Clin Infect Dis. 2004; 39: 1563-71.
 25. Pranatharthi H. Chandrasekar and James I. Ito. Amphotericin B Lipid Complex in the Management of Invasive Aspergillosis in Immunocompromised Patients. Clinical Infectious Diseases. 2005; 40:S392–S400.
 26. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1975-2003. Age-adjusted SEER incidence and US death rates and 5-year relative survival rates. 2006.
 27. Kantarjian H., Beran M., Cortes J., O'Brien S., et al. Long-term follow-up results of the combination of topotecan and cytarabine and other intensive chemotherapy regimens in myelodysplastic syndrome. Cancer 2006; 106:1099-109.
 28. Багге Д.А. Медико-экономические аспекты применения метода трансплантации гемопоэтических стволовых клеток: автореф. дис..канд.мед.наук. М., 2008.- 26 с.
 29. Pauw B., Rex J., Donnelly J.P. et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infection Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis 2008; 46:1813-49.
 30. Walsh T.J., Hiemenz J.W., Seibel N.L., et al. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. Clin Infect Dis 1998; 26:1383-96.
 31. Patterson T.F., Boucher H.W., Herbrecht R., et al. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Invasive Fungal Infections Group (IFIG); Pfizer Global Aspergillus Study Group. Strategy of following voriconazole versus amphotericin B therapy with other licensed antifungal therapy for primary treatment of invasive aspergillosis: impact of other therapies on outcome. Clin Infect Dis 2005 15; 41(10):1448-52.

УДК 616.24-002.363-08.12

Оптимизация лечения внебольничной пневмонии в стационаре с учетом модифицирующих факторов

О.В. Молчанова^{1,2}, С.Ш. Сулейманов¹, Г.Д. Репина³

¹ Государственное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения», Хабаровск, Россия

² Краевая клиническая больница № 1 им. С.И. Сергеева, Хабаровск, Россия

³ Управление здравоохранения администрации г. Хабаровска, Хабаровск, Россия

Выбор стартовой антибиотикотерапии надлежит проводить с учетом как данных по этиологии заболевания, антибиотикорезистентности основных возбудителей у различной категории больных, так и результатов клинико-экономического анализа. С позиций клинико-экономического анализа в стационаре при лечении внебольничной пневмонии у больных без факторов риска наиболее приемлема терапия аминопенициллинами, а у больных с факторами риска пре-

имущества имеет схема антибиотикотерапии, включающая β -лактамы (цефотаксим/цефтриаксон) в сочетании с макролидом (азитромицин). Предлагаемая терапия дает статистически значимо меньший процент неблагоприятно протекающих эпизодов пневмонии и снижает расходы на лечение.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, антибиотикотерапия, клинико-экономический анализ.

Optimizing the Management of Community-Acquired Pneumonia in Hospitalized Patients on the Basis of Modifiable Factors

O.V. Molchanova^{1,2}, S.Sh. Suleymanov¹, G.D. Repina³

¹ Institute for Postgraduate Medical Education, Khabarovsk, Russia

² Regional Clinical Hospital № 1, Khabarovsk, Russia

³ Health Protection Agency of Khabarovsk's Administration, Khabarovsk, Russia

Choice of empiric therapy should be based on complex of data on etiology and local antimicrobial resistance trends as well as on clinical-economic analysis. According to our results, from the pharmacoeconomic point of view the most optimal agents for the treatment of community-acquired pneumonia in low-risk hospitalized patients are

aminopenicillins, in high-risk patients – combination of anti-pneumococcal β -lactam agent (preferably cefotaxime or ceftriaxone) with i.v. macrolide (e.g. azithromycin).

Key words: community-acquired pneumonia, antimicrobial therapy, pharmacoeconomics.

Контактный адрес:

Ольга Викторовна Молчанова

Эл. почта: Moltchanova@rambler.ru

Несмотря на значительное число современных высокоэффективных антибактериальных средств и увеличение материальных затрат на лечение, повсеместно отмечается ухудшение исходов *внебольничной пневмонии* (ВП) [1]. В последние годы все большее внимание уделяется клинико-экономическим аспектам данной проблемы [2–4]. Однако клиническая эффективность *антибиотикотерапии* (АБТ) [5], а следовательно и материальные затраты могут быть предопределены спектром возбудителей заболевания у отдельной категории больных, а также локальной чувствительностью микроорганизмов к антимикробным препаратам.

Клинико-экономический анализ схем АБТ, рекомендованных Российским респираторным обществом (2006 г.) [5], у различной категории больных представляется весьма интересным.

Цель настоящего исследования – оптимизация лечения в стационаре нетяжелой ВП у взрослых. В задачу исследования входило изучить этиологию заболевания, антибиотикорезистентность основных возбудителей, а также провести клинико-экономический анализ схем АБТ с учетом модифицирующих факторов пациентов.

Материал и методы исследования

Для изучения этиологии внебольничной пневмонии, а также антибиотикорезистентности штаммов *Streptococcus pneumoniae*, выделенных у различной категории пациентов, были проанализированы результаты посевов мокроты на микрофлору и определения чувствительности к антибиотикам. Штаммы были получены от взрослых пациентов с внебольничной пневмонией, находившихся на стационарном лечении в пульмонологическом отделении Краевой клинической больницы № 1 им. С.И. Сергеева г. Хабаровска в 2003–2006 гг., из которых 97 больных были моложе 60 лет с нетяжелой пневмонией, протекающей без факторов риска, и 159 – на фоне модифицирующих факторов. 28,9% составляли женщины (средний возраст – $43,8 \pm 1,8$ лет) и 71,1% – мужчины ($48,09 \pm 3,02$ лет).

Критериями для установления диагноза пневмонии являлись: рентгенологически подтвержденная инфильтрация легочной ткани и наличие, по крайней мере, двух из перечисленных клинических/ лабораторных признаков: лихорадка, кашель с отделением мокроты, физические признаки пневмонической инфильтрации (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, жесткое/бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука, усиление бронхофонии/голосового дрожания), лейкоцитоз [5].

Модифицирующими факторами (МФ) считались: возраст 60 лет и старше и/или сопутствующая

патология (хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, почечная недостаточность, наркомания, алкоголизм, иммунодефицит), т.е. по определению, *факторы риска* (ФР) неблагоприятного течения и прогноза заболевания [5].

Критериями тяжелого течения ВП были: тахипноэ >30 /мин, гипотензия (АД систолическое <90 мм рт.ст. и/или АД диастолическое <60 мм рт.ст.), внелегочные «отсевы» инфекции, мультилобарная инфильтрация, массивный плевральный выпот, деструкция легочной ткани, лейкопения ($<4 \times 10^6$ /л) или лейкоцитоз ($>20 \times 10^6$ /л) [5].

Мокроту получали при поступлении в стационар (в первые 6 часов); проводили оценку качества образца мокроты по соотношению полиморфноядерных лейкоцитов (≥ 25) и клеток плоского эпителия (≤ 10) в окрашенном по Граму мазке мокроты. Только образцы мокроты хорошего качества подвергались дальнейшему изучению, которое включало оценку преобладающего морфотипа бактерий в мазке и культуральное исследование (посев) мокроты [6, 7]. Бактериологическое исследование мокроты с полуколичественной оценкой выделенной микрофлоры позволило выявить диагностически значимые титры возбудителя ($\geq 10^6$ КОЕ/мл). Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам проводили диско-диффузным методом [6, 7]. Бактериологическое исследование полученных материалов выполнено на базе лаборатории Краевой клинической больницы № 1 г. Хабаровска.

С целью оценки клинико-экономической эффективности стартовой АБТ ВП проведен анализ 112 случаев внебольничной пневмонии у пациентов до 60 лет без сопутствующих заболеваний, относящихся к категории влияющих на этиологию и прогноз пневмонии; 241 истории болезни пациентов с внебольничной пневмонией нетяжелого течения у больных 60 лет и старше и/или с факторами риска. Больные находились на стационарном лечении в Краевой клинической больнице № 1, муниципальных больницах г. Хабаровска № 3, 10, 11 в 2005–2006 гг.

Для оценки клинической эффективности стартовой антибиотикотерапии у различной категории больных проводилось сравнение доли (%) благоприятных исходов заболевания при различных схемах лечения. Под благоприятным исходом подразумевались все случаи течения ВП, за исключением осложненного, затяжного течения заболевания, исхода в фиброз, смерти больного. Для анализа выбраны те клинические наблюдения, когда смена антибиотиков не проводилась в течение всего курса

лечения. Лекарственные препараты вводились по схемам, рекомендованным при ВП соответственно тяжести течения заболевания [5, 8].

При проведении исследования использовали следующие виды экономического анализа: анализ эффективности затрат (CER), а также расчет показателя приращения эффективности затрат (CER_{incr}) [9, 10]:

$$CER = \frac{DC + IC}{Ef};$$

$$CER_{incr} = \frac{(DC_1 + IC_1) - (DC_2 + IC_2)}{Ef_1 - Ef_2}, \text{ где}$$

DC – прямые затраты, IC – не прямые затраты, Ef – эффективность применения медицинской технологии.

CER_{incr} – показатель, демонстрирующий, каких дополнительных вложений требует достижение одной дополнительной единицы эффективности при использовании иной технологии. Экономически более приемлемой является схема лечения с меньшим показателем.

Полная стоимость лечения больного в стационаре рассчитывалась с учетом референтных цен препаратов согласно списку приказа Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития [11], данным за 2006 год крупных поставщиков лекарственных средств (компания «Протек», табл. 1), а также нормативам Хабаровской краевой комиссии по тарификации медицинских услуг на 2006 г. [12]. Стоимость койко-дня пребывания больного в стационаре терапевтического профиля, исключая стоимость медикаментов, составляла – 452,4 рубля.

Статистическая обработка цифрового материала проводилась с использованием программы Access, с привлечением статистических функций Excel. Для абсолютных величин вычислялись среднее арифметическое, среднее квадратическое отклонение и стандартная ошибка средней арифметической по каждой из сравниваемой групп с определением дос-

товерности различия по критерию Стьюдента. При сравнении относительных величин использовался метод непараметрического анализа с определением достоверности различий по угловому преобразованию Фишера [13].

Результаты исследования и их обсуждение

В каждой из выделенных групп основным возбудителем ВП был пневмококк (табл. 2), что согласуется с имеющимися данными [5, 14].

Важное значение имеет различие показателей выявления *Klebsiella pneumoniae* у разной категории больных. Так, достоверно чаще ($p < 0,01$) высевали из мокроты *K. pneumoniae* у больных с МФ при нетяжелом течении ВП (9,43%) по сравнению с пациентами моложе 60 лет без ФР (1,03%).

Согласно полученным данным, частота нечувствительных к пенициллину изолятов *S. pneumoniae* у больных без МФ составляла 1,2%, что позволяет широко рекомендовать пенициллины, в т.ч. аминокпенициллины, при ведении указанной категории больных ВП.

Дополнительный анализ чувствительности к пенициллинам изолятов пневмококка, полученных от больных с ФР, в том числе в анамнезе которых были повторные госпитализации, неоднократные курсы антибиотикотерапии, выявил достоверно ($p < 0,05$) более высокую резистентность (18,2%), нежели в первой группе.

При анализе клинической эффективности не выявлено статистически достоверных различий при сравнении частоты благоприятных исходов у больных нетяжелой ВП без МФ при лечении ампициллином в/м (93,33%), цефотаксимом (96,36%), цефтриаксоном (100%), ампициллином в сочетании с макролидами (100%), цефалоспорином 3-го поколения в комбинации с макролидами (100%) (табл. 3).

Согласно полученным данным (см. табл. 3), полная стоимость пребывания больного ВП без МФ в стационаре при различных схемах АБТ колебалась от 6167, 56 руб. при лечении ампицилли-

Таблица 1. Средняя стоимость препаратов (данные на 2006 г.)

Коммерческое наименование	МНН	Цена за ед. изм., руб.
Ампициллина натриевая соль 0,5 г № 1, пор.	Ампициллин	3,09
Цефотаксим 1 г № 1, пор. д/ин.	Цефотаксим	24,20
Цефтриаксон 1,0 г № 1, пор. д/ин.	Цефтриаксон	30,19
Хемомицин табл. 500 мг № 3	Азитромицин	193,20
Ровамицин табл. 3 млн. МЕ № 10	Спирамицин	276,35
Рокситромицин, табл. 150 мг, № 10	Рокситромицин	139,97

Таблица 2. Этиологическая структура внебольничной пневмонии у взрослых госпитализированных пациентов

Группа больных	Возбудитель	n	%
Нетяжелая ВП у пациентов в возрасте до 60 лет без сопутствующих заболеваний (n=97)	<i>S. pneumoniae</i>	33	34,02
	<i>S. aureus</i>	1	1,03
	<i>K. pneumoniae</i>	1	1,03
Нетяжелая ВП у пациентов в возрасте 60 лет и старше и/или с ФР (n=159)	<i>S. pneumoniae</i>	47	29,56
	<i>S. aureus</i>	2	1,26
	<i>K. pneumoniae</i>	15	9,43
	<i>P. aeruginosa</i>	1	0,63

Таблица 3. Результаты клинико-экономического анализа АБТ нетяжелой ВП у больных без модифицирующих факторов

Схема АБТ	n	Средний койко-день	Полная стоимость стационарного лечения больного, руб.	% благоприятных исходов	Коэффициент затраты/эффективность	Коэффициент эффективности приращения затрат
Ампициллин	28	14±0,78	6167,56±430,3	93,3	66,08	–
Цефтриаксон	7	13,43±1,21	6368,36±560,36	100	63,68	29,1
Цефотаксим	42	12,98±0,64	6888,97±289	96,36	71,49	164
Ампициллин + рокситромицин (табл.)	5	14,6±1,75	7015,15±1047,1	100	70,15	122,8
Ампициллин + спирамицин (табл.)	8	16±2,42	8033,04±832,16	100	80,33	270,4
Цефотаксим + азитромицин (табл.)	6	15,5±2,04	8704,8±1021,4	100	87,05	367,7
Цефотаксим + спирамицин (табл.)	8	15,13±1,47	8549,89±615,7	100	85,5	345,3
Цефотаксим + рокситромицин (табл.)	8	15,13±2,02	6834,99±991,22	100	68,35	96,7

ном до 8704,8 руб. при комбинированной АБТ (цефотаксим+азитромицин). При этом полная стоимость лечения пациента при терапии ампициллином (6167,56±430,3 руб.) или цефтриаксоном (6368,36±560,36 руб.) была достоверно меньше ($p<0,05$), чем при использовании схем цефотаксим+спирамицин (8549,89±615,7 руб.) или цефотаксим + азитромицин (8704,8±1021,4 руб.). При сопоставлении иных данных достоверных различий не выявлено.

Коэффициент эффективности затрат при использовании ампициллина составлял 66,08, цефтриаксона – 63,68, цефотаксима – 71,49; при использовании комбинированной АБТ: ампициллин+рокситромицин – 70,15; ампициллин+спирамицин – 80,33; цефотаксим+азитромицин – 87,05; цефотаксим+спирамицин – 85,5; цефотаксим+рокситромицин – 68,35.

С одной стороны, наименьший показатель, который указывает на преимущества препарата, отмечен для цефтриаксона. С другой - коэффициент эффективности приращения затрат, который рассчитывался по отношению к данным, полученным в ходе исследования, по ампициллину составлял для: цефтриаксона – 29,1; цефотаксима – 164; комбинаций ампициллин+рокситромицин – 122,8; ампициллин+спирамицин – 270,4; цефотаксим+азитромицин – 367,7; цефотаксим+спирамицин – 345,3; цефотаксим+рокситромицин – 96,73, что позволяет сделать вывод о более разумном применении именно ампициллина.

Анализ клинической эффективности схем АБТ внебольничной пневмонии у пациентов с МФ (табл. 4) выявил, что наилучшие исходы отмечены в группе пациентов, получавших цефотаксим (цефтриаксон) в/м в сочетании с пероральным приемом

Таблица 4. Результаты клинико-экономического анализа АБТ нетяжелой ВП у больных с модифицирующими факторами

Схема АБТ	n	Средний койко-день	Полная стоимость стационарного лечения больного, руб.	% благоприятных исходов	Коэффициент затраты/эффективность	Коэффициент эффективности приращения затрат
Пенициллин	13	19,2±2,18	8880,08±1103,16	44,4	200	–
Ампициллин	70	18,53±0,97	9139,36±462,26	50,9	179,56	39,89
Цефотаксим	94	16,95±0,8	9485,3±398,13	65,9	143,93	28,15
Цефтриаксон	17	16,65±1,26	7923,6±609,73	70,5	112,39	–36,65
Цефотаксим + спирамицин (табл.)	16	15,58±2,26	9312,86±1354,56	68,1	136,75	18,26
Цефотаксим + рокситромицин (табл.)	16	16,46±1,71	9082,55±856,04	75	121,1	6,62
Цефотаксим + азитромицин (табл.)	8	11,6±1,54	7414,7±719,78	100	74,15	–26,36
Цефтриаксон + азитромицин (табл.)	7	11,7±1,72	6255,43±802,56	100	62,55	–47,21

азитромицина (100%). Данные показатели достоверно выше ($p < 0,05$), чем удельный вес благоприятных исходов нетяжелых пневмоний у больных с факторами риска при лечении ампициллином (50,9%) или цефотаксимом в монотерапии (65,9%), а также при комбинации цефотаксим+спирамицин (68,1%) или цефотаксим+рокситромицин (75%).

Выявлены достоверные различия при сопоставлении показателей полной стоимости лечения больного в стационаре при использовании различных схем АБТ. Например:

- *цефтриаксон + азитромицин* (6255,43±802,56 руб.) и
 - цефотаксим (9485,3±398,13 руб.), $p < 0,01$;
 - цефотаксим + рокситромицин (9082,55±856,04 руб.), $p < 0,05$;
- *цефотаксим + азитромицин* (7414,7±719,78 руб.) и
 - ампициллин (9139,36±1205,32 руб.) $p < 0,01$;
 - цефотаксим (9485,3±398,13 руб.), $p < 0,01$;
 - цефотаксим + спирамицин (9312,86±1354,56 руб.), $p < 0,05$.

Таким образом, АБТ с использованием схемы «цефотаксим/цефтриаксон+азитромицин» с позиции оценки полной стоимости стационарного лечения нетяжелой ВП у больного с МФ более выгодна. Согласно рассчитанным коэффициентам «затраты/эффективность» следует выделить как наиболее экономически рациональные схемы – «цефотаксим+азитромицин» и «цефтриаксон+азитромицин» (см. табл. 4).

Коэффициент эффективности приращения затрат, который рассчитывался по отношению к показателям при лечении пенициллином составил по ампициллину – 39,89; по цефтриаксону – (–36,65); по цефотаксиму – 28,15; по схемам «цефотаксим+спирамицин» – 18,26; «цефотаксим+рокситромицин» – 6,62; «цефотаксим+азитромицин» – (–26,36), а для схемы «цефтриаксон+азитромицин» – (–47,21).

Заключение

Проведенный анализ демонстрирует, что выбор стартовой АБТ надлежит проводить с учетом как данных по этиологии заболевания и антибиотикорезистентности основных возбудителей у различной категории больных, так и результатов клинико-экономического анализа.

В стационаре при нетяжелой ВП у больных 60 лет и старше или с сопутствующей патологией (хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, почечная недостаточность, наркомания, алкоголизм, иммунодефицит) в качестве стартовой терапии наиболее целесообразна схема лечения «цефотаксим/цефтриаксон+азитромицин». Пациентам с нетяжелой ВП без указанных выше факторов рациональна монотерапия ампициллином. Предлагаемый подход позволит улучшить результаты терапии и существенно снизить затраты на лечение ВП в стационаре.

Литература

1. Чучалин А.Г. Пульмонология 2004;1:7-34.
2. Зайцев А.А., Миронов М.Б. Фармакоэкономические аспекты лечения больных внебольничной пневмонией средней степени тяжести в стационаре. Российские медицинские вести 2004; 3:46-49.
3. Мухина М.А., Ефременкова О.В., Соколов А.В., Тищенко И.Ф., Белоусов Ю.Б. Пути оптимизации стоимости лечения нетяжелой внебольничной пневмонии в стационаре. Качественная клиническая практика 2005; 1:10-16.
4. Brown R.B., Iannini P., Gross P., Kunkel M. Impact of initial antibiotic choice on clinical outcomes in community-acquired pneumonia: analysis of a hospital claims-made database. Chest 2003; 123:1503-11.
5. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С., Козлов Р.С., Рачина С.А., Яковлев С.В. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Москва: М-Вести; 2006.
6. Современные методы клинической микробиологии. - Смоленск: МАКМАХ; 2003.
7. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам (Методические указания МУК 4.2.1890-04). Клинико-микробиол и антимикроб химиотер 2004; 6(4):306-59.
8. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск: МАКМАХ, 2007. 464 с.
9. Клинико-экономический анализ. Под редакцией Воробьева П.А. Москва: Ньюдиамед, 2004.
10. Приказ № 163 от 27 мая 2002 г. Министерства здравоохранения Российской Федерации об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения».
11. Приказ Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития от 28 апреля 2006 г. № 1014-Пр/06.
12. Нормативные документы Хабаровской краевой комиссии по тарификации медицинских услуг на 2006 г. Хабаровск: Правительство Хабаровского края; 2006.
13. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Москва; 1978.
14. Almirall J., Boixeda R., Bolibar I., Bassa J., Saucá G., Vidal J., Serra-Prat M., Balanzó X. for the GEMPAC Study Group. Differences in the etiology of community-acquired pneumonia according to site of care: A population-based study. Respir Med 2007; 101(10):2168-75.

Краткие правила для авторов

(Полная версия правил находится на сайте www.m-vesti.ru)

Материалы для публикации в журнале следует отправлять по адресу:

125284, г. Москва, а/я 74, редакция журнала «Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия»
или (предпочтительно) по электронной почте на адрес iastac_journal@antibiotic.ru

Требования к представляемым рукописям

Краткое изложение технических требований:

- печатайте все разделы рукописи через 2 интервала между строками;
- все страницы должны быть последовательно пронумерованы;
- представляйте материалы в следующем порядке: титульная страница, резюме и ключевые слова, основной текст, выражения признательности, список литературы, таблицы (каждая на отдельном листе), рисунки (каждый на отдельном листе);
- рукопись должна содержать разрешение на воспроизведение ранее опубликованного материала и на использование иллюстраций, позволяющих опознать изображенных на них людей;
- к рукописи должен быть приложен документ, подтверждающий передачу права на публикацию;
- обязательно укажите контактный адрес с указанием фамилии и полного имени и отчества контактного лица.

Титульная страница должна содержать:

- 1) название статьи;
- 2) инициалы и фамилию каждого автора с указанием учреждения;
- 3) фамилию, имя, отчество и адрес автора, ответственного за ведение переписки, связанной со статьей.

Вторая страница

Вторая страница должна содержать резюме (объемом не более 250 слов).

Подрезюме помещается подзаголовок «Ключевые слова», а после него – 3–10 ключевых слов или коротких фраз, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи и могут быть опубликованы вместе с резюме.

Этические вопросы

Если в статье имеется описание биомедицинских исследований на человеке, укажите, соответствовали

ли они этическим стандартам Комитета по экспериментам на человеке (входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа, или регионального) или Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 1983 г. Не используйте фамилии, инициалы больных и номера историй болезни, особенно на рисунках или фотографиях.

Статистика

Описывайте статистические методы настолько детально, чтобы читатель, имеющий доступ к исходным данным, мог проверить полученные Вами результаты. По возможности подвергайте полученные данные количественной оценке и представляйте их с соответствующими показателями ошибок измерения и неопределенности (такими, как доверительные интервалы). Не следует полагаться исключительно на статистическую проверку гипотез, например, на использование значений p , которые не отражают всей полноты информации. Обоснуйте выбор экспериментальных объектов. Приведите детали процесса рандомизации. Опишите, какие методы были применены для обеспечения «слепого» контроля и насколько успешно.

При описании структуры исследования и статистических методов ссылки должны приводиться по возможности на известные руководства и учебники. Укажите, какие компьютерные программы, доступные для широкого пользователя, применялись в Вашей работе.

Список литературы

Нумеруйте ссылки последовательно, в порядке их первого упоминания в тексте. Обозначайте ссылки в тексте, таблицах и подписях к рисункам арабскими цифрами в квадратных скобках. Ссылки, относящиеся только к таблицам или подписям к рисункам, должны быть пронумерованы в соответствии с первым упоминанием в тексте определенной таблицы или рисунка.

Названия журналов должны быть сокращены в соответствии со стилем, принятом в Index Medicus (<http://www.nlm.nih.gov>).

В ссылках на статьи, принятые в печать, но еще неопубликованные, нужно указать: «в печати». При этом авторы должны получить письменное разрешение на упоминание таких статей и подтверждение, что они действительно приняты к публикации. Информация из рукописей, представленных, но еще не принятых в печать, должна обозначаться в тексте как «неопубликованные наблюдения» (обязательно наличие согласия автора).

Не допускаются ссылки на «личные сообщения», за исключением тех случаев, когда они содержат важную информацию, которую нельзя получить другими способами.

Ссылки должны быть сверены авторами с оригинальными документами.

Статьи в журналах

1. Стандартная журнальная статья

Если в статье не более 6 авторов, то указываются все авторы:

Vega K.J., Pina I., Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996 Jun 1; 124(11):980-3.

Если в томе сохраняется последовательная нумерация страниц, как это делается в большинстве медицинских журналов, месяц выпуска и номер журнала не указываются.

Если в статье более 6 авторов, перечислите первых 3 автора и добавьте «и соавт. (et al.)»:

Parkin-D.M., Clayton-D., Black-R.J., et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 years follow up. *Br J Cancer* 1996; 73:1006-12.

2. Организация в качестве автора

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996; 164:282-4.

3. Автор не указан

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994; 84:15.

4. Статья написана не на английском языке

Примечание: НМБ переводит название статьи на английский язык, помещает его в квадратные скобки и добавляет сокращенное название языка статьи.

Отечественные статьи указываются на русском языке.

5. Том с приложением

Shen H.M., Zhang Q.F. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 1):275-82.

6. Номер с приложением

Payne D.K., Sullivan M.D., Massie M.J. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996; 231 (Suppl 2):89-97.

7. Том, разделенный на части

Ozben T., Nacitarhan S., Tuncer N. Plasma and urine sialic acid in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Ann Clin Biochem* 1995; 32 (Pt 3):303-6.

8. Номер, разделенный на части

Poole G.H., Mills S.M. One hundred consecutive cases of flap lacerations of the leg in ageing patients. *N Z Med J* 1994; 107 (986 Pt 1):377-8.

9. Журнал, номера которого не объединяются в тома

Turan I., Wredmark T., Fellander-Tsai L. Arthroscopic ankle arthrodesis in rheumatoid arthritis. *Clin Orthop* 1995; (320):110-4.

10. Журнал без деления на тома или номера

Browell D.A., Lennard T.W. Immunologic status of the cancer patient and the effects of blood transfusion on antitumor responses. *Curr Opin Gen Surg* 1993:325-33.

11. Нумерация страниц римскими цифрами

Fisher G.A., Sikic B.I. Drug resistance in clinical oncology and hematology. Introduction. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9(2):XI-XII.

12. Три статьи, указываемый при необходимости

Enzensberger W., Fisher P.A. Metronome in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1996; 347:1337.

Clement J., De Bock R. Hematological complications of hantavirus nephropathy (HVN) [abstract]. *Kidney Int* 1992; 42:1285.

13. Статья, содержащая опровержение

Garey C.E., Schwarzman A.L., Rise M.L., Seyfried T.N. Ceruloplasmin gene defect associated with epilepsy in EL mice [retraction of Garey C.E., Schwarzman A.L., Rise M.L., Seyfried T.N. In: *Nat Genet* 1994; 6:426-31] *Nat Genet* 1995; 11:104.

14. Статья с опубликованным впоследствии опровержением

Liou G.I., Wang M., Matragoon S. Precocious IRBP gene expression during mouse development [retracted in *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:3127]. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35:1083-8.

15. Статья с последующим опубликованием исправленной части или списка опечаток

Hamlin J.A., Kahn A.M. Herniography in symptomatic patients following inguinal hernia repair [published erratum appears in *West J Med* 1995; 162:278]. *West J Med* 1995; 162:28-31.

Книги и другие монографии

16. Физические лица в качестве авторов

Ringsven M.K., Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar

Publishers; 1996.

17. *Редакторы, составители в качестве авторов*

Norman I.J., Redfem S.J., editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

18. *Организация в качестве автора и издателя*

Institute of Medicine (US). Looking at the future of the Medicaid program. Washington: The Institute; 1992.

19. *Глава в книге*

Phillips S.J., Whisnant J.P. Hypertension and stroke. In: Laragh J.H., Brenner B.M., editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis, and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

20. *Материалы конференции*

Kimura J., Shibasaki H., editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15–19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

21. *Доклад на конференции*

Bengtsson S., Solheim B.G. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun K.C., Degoulet P., Piemme T.E., Rienhoff O., editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6–10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North Holland; 1992. p. 1561-5.

22. *Научный или технический отчет*

Изданный финансирующей организацией:

Smith P., Golladay K. Payment for durable medical equipment billed during skilled nursing facility stays. Final report. Dallas (TX): Dept. of Health and Human Services (US), Office of Evaluation and Inspections; 1994 Oct. Report No.: HHSI-GOEI69200860.

Изданный исполняющей организацией:

Field M.J., Tranquada R.E., Feasley J.C., editors. Health services research: work force and educational issues. Washington: National Academy Press; 1995. Contract No.: AHCPR282942008. Sponsored by the Agency for Health Care Policy and Research.

23. *Диссертация*

Kaplan S.J. Posthospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St. Louis (MO): Washington Univ.; 1995.

24. *Патент*

Larsen C.E., Trip R., Johnson C.R., inventors; No-voste Corporation, assignee. Methods for procedures related to the electrophysiology of the heart. US patent 5,529,067. 1995 Jun 25.

Другие опубликованные материалы

25. *Газетная статья*

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50 000 admissions annually. The

Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col. 5).

26. *Аудио- и видеоматериалы*

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St. Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

27. *Юридические материалы*

Публичное право:

Preventive Health Amendments of 1993, Pub. L. No. 103-183, 107 Stat. 2226 (Dec. 14, 1993).

Законопроект:

Medical Records Confidentiality Act of 1995, S. 1360, 104th Cong., 1st Sess. (1995).

Кодекс Федеральных правил:

Informed Consent, 42 C.F.R. Sect. 441.25.7 (1995).

Материалы слушания:

Increased Drug Abuse: the Impact on the Nation's Emergency Rooms:

Hearings Before the subcomm. on Human Resources and Intergovernmental Relations of the House Comm. on Government Operations, 103rd Cong., 1st Sess. (May 26, 1993).

28. *Карта*

North Carolina. Tuberculosis rates per 100,000 population, 1990 [demographic map]. Raleigh: North Carolina Dept. of Environment, Health, and Natural Resources, Div. of Epidemiology; 1991.

29. *Библия*

The Holy Bible. King James Version. Grand Rapids (MI): Zondervan Publishing House; 1995. Ruth 3:1-18.

30. *Словари и аналогичные издания*

Stedman's medical dictionary. 26th ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1995. Apraxia; p. 119-20.

31. *Классическая литература*

The Winter's Tale: act 5, scene 1, lines 13–16. The complete works of William Shakespeare. London: Rex; 1973.

Неопубликованные материалы

32. *В печати*

Примечание: вместо формулировки «в печати» НМБ предпочитает формулировку «готовится к выходу», так как не все статьи будут напечатаны.

Leshner A.I. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. In press 1996.

Электронные материалы

33. *Журнальная статья в электронном формате*

Morse S.S. Factors in the emergence of infectious disease. Emerg Infect Dis [serial on line] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1): [24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

34. *Монография в электронном формате*

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD ROM]. Reeves J.P.T., Maibach H. CMEA

Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

35. *Компьютерный файл*

Hemodynamics III: the ups and downs of hemodynamics [computer program]. Version 2.2. Orlando (FL): Computerized Educational Systems; 1993.

Таблицы и рисунки

Печатайте каждую таблицу/рисунок на отдельном листе.

Все таблицы/рисунки должны быть озаглавлены и пронумерованы в порядке первого упоминания в тексте. Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы/рисунка.

Убедитесь, что все таблицы/рисунки упомянуты в тексте.

Если Вы используете данные из другого опубликованного или неопубликованного источника, полностью приведите источник или получите на это разрешение.

Единицы измерения

Измерения длины, высоты, ширины и объема должны представляться в метрических единицах (метр, килограмм, литр) или в их десятичных долях.

Температуру следует приводить в градусах Цельсия, а артериальное давление – в миллиметрах ртутного столба.

Все гематологические и биохимические показатели должны представляться в единицах метрической системы (Международной системы единиц – SI).

Сокращения и символы

Используйте стандартные сокращения (аббревиатуры). Не применяйте сокращения в названии статьи и в резюме. Полный термин, вместо которого вводится сокращение, должен предшествовать первому применению этого сокращения в тексте (если только это не стандартная единица измерения).