

ЧУКИНА МАРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**Предикторы риска развития и неблагоприятного исхода нозокомиальной
пневмонии. Клиническая и микробиологическая эффективность амикацина при
ингаляционном введении**

14.03.06 – Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2020

Работа выполнена в ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Морозова Татьяна Евгеньевна

Научный консультант:

кандидат медицинских наук, доцент

Андрущишина Татьяна Борисовна

Официальные оппоненты:

Ушкалова Елена Андреевна - доктор медицинских наук, профессор, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки, кафедра общей и клинической фармакологии, профессор кафедры

Синопальников Александр Игоревич - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, кафедра пульмонологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2020 года в ___ часов

на заседании Диссертационного совета Д.208.040.13 при ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) (119991, г. Москва, ул. Трубецкая, дом 8, стр.2)

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, dom 37/1) на сайте организации www.sechenov.ru)

Автореферат разослан «___» _____ 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета

Доктор медицинских наук, профессор

Дроздов Владимир Николаевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. По данным Роспотребнадзора, в Российской Федерации отмечено повышение уровня регистрации инфекционных заболеваний, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП) на 17,9 %, за счет привлечения внимания к данному вопросу и улучшения учета таких случаев в медицинских учреждениях (Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019). Нозокомиальная пневмония (НП) и ИВЛ-ассоциированная пневмония (НП_{ИВЛ}) являются наиболее частыми инфекционными осложнениями среди ИСМП, на долю которых в 2018 году пришлось 31,1% от общего числа зарегистрированных случаев ИСМП. Развитие у больных НП приводит к негативным последствиям для здоровья и жизни, ухудшает прогноз, увеличивает сроки госпитализации, требует дополнительных материальных затрат (Гельфанд, 2016; Kalil и др., 2016). Наиболее серьезную проблему представляют НП, ассоциированные с патогенами, обладающими множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) (Правительство РФ, 2017; Гельфанд, 2016; Kalil и др., 2016).

Учитывая высокий уровень летальности, особенно у пациентов с НП_{ИВЛ}, рост резистентности нозокомиальных возбудителей к антибактериальным препаратам группы резерва, актуальным является выявление предикторов развития заболевания на ранних стадиях, использование которых в клинической практике поможет снизить заболеваемость и улучшить прогноз у данных пациентов, а также поиск различных путей повышения эффективности антибактериальной терапии (АБТ).

Таким образом, сохраняется актуальность оптимизации АБТ у пациентов с НП_{ИВЛ} наряду с внедрением организационных мер по сдерживанию роста антибиотикорезистентности.

Цель исследования: повысить эффективность проводимой антибактериальной терапии с помощью ингаляционного применения амикацина у пациентов с нозокомиальной пневмонией, вызванной микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью на основании результатов фармакоэпидемиологического и фармакокинетического исследований.

Задачи исследования:

1. Изучить частоту встречаемости, предикторы развития и неблагоприятного исхода нозокомиальной пневмонии в многопрофильном стационаре, в том числе в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, по данным ретроспективного анализа историй болезней.

2. Оценить частоту встречаемости бактериальных патогенов с множественной лекарственной устойчивостью по данным микробиологических исследований у пациентов с нозокомиальной пневмонией.
3. Провести фармакокинетическое исследование амикацина при ингаляционном введении у пациентов с нозокомиальной пневмонией.
4. Оценить клиническую и микробиологическую эффективность и безопасность амикацина при ингаляционном введении, частоту развития новых случаев резистентности к антибактериальным препаратам на фоне ингаляционной терапии.

Научная новизна:

Впервые в нашей стране проводилась оценка фармакокинетических параметров амикацина при ингаляционном введении.

Впервые показано, что концентрация амикацина в бронхоальвеолярном лаваже (БАЛ) и трахеальном аспирате при ингаляциях превосходит минимальную подавляющую концентрацию (МПК) амикацина для грамотрицательных бактерий при парентеральном введении и составляет 157 мкг/мл [147,79;185,00].

Теоретическая и практическая значимость работы. Доказано, что пациентам кардиохирургического и онкологического профиля с факторами риска, такими как заболевания легких, предикторами неблагоприятного исхода (потребностью в проведении ИВЛ или трахеостомии, введении вазопрессоров) в качестве эмпирической терапии следует назначать комбинированную АБТ, направленную на полирезистентные штаммы *Acinetobacter baumannii* CR, *Pseudomonas aeruginosa* CR, *Klebsiella pneumoniae* ESBL, *Klebsiella pneumoniae*.

Пациентам с НП с высоким риском неблагоприятного прогноза при наличии онкохирургических заболеваний, потребности в трахеостомии и проведении ИВЛ более 48 часов, рекомендовано назначение комбинированной антибактериальной терапии с добавлением к стандартной парентеральной терапии ингаляционное введение амикацина в дозе 500 мг каждые 12 часов в первые сутки терапии.

Учитывая высокий профиль безопасности, эффективность и поддержание высокой концентрации амикацина при ингаляционном введении в бронхо-альвеолярной жидкости, рассмотреть возможность включения дополнения в инструкцию по применению рекомендаций по ингаляционному назначению пациентам с нозокомиальной пневмонией.

Результаты диссертационной работы позволяют повысить эффективность и безопасность проводимой комбинированной антибактериальной парентеральной и ингаляционной терапии у пациентов с развитием НП и НП_{ИВЛ}, что улучшит клинические исходы заболевания.

Методология и методы исследования:

1. Ретроспективный анализ частоты развития нозокомиальной пневмонии, факторов риска, факторов неблагоприятного прогноза, диагностическое и прогностическое значение пресепсина в группе пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей.
2. Проспективное клиническое исследование по оценке эффективности и безопасности ингаляционного применения амикацина у пациентов с нозокомиальной пневмонией, определение фармакокинетических параметров амикацина методом турбидиметрического ингибиторного иммуноанализа с латексным усилителем (PETINIA) на анализаторе Architect c 4000.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В условиях стационара наиболее высокая частота развития НП имеет место у пациентов кардиохирургического и онкохирургического профиля. Факторами риска неблагоприятного исхода являются онкохирургические заболевания. У пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей на фоне искусственной вентиляции легких имеет место высокая прогностическая значимость уровня пресепсина.
2. Возбудителями нозокомиальной пневмонии являются грамотрицательные микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью: карбапенемаза-продуцирующие *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*.
3. Ингаляционное введение амикацина позволяет достичь высоких концентраций в трахеальном аспирате, безопасно и способствует снижению числа колониеобразующих единиц (КОЕ) резистентных штаммов, а также снижает вероятность выделения новых штаммов с множественной лекарственной устойчивостью.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов определяется дизайном исследования, наличием группы сравнения, достаточным числом наблюдений. Полученные данные обработаны с использованием современных методов статистического анализа. Выводы и практические рекомендации логично вытекают из полученных результатов и соответствуют цели и задачам исследования.

Результаты были доложены и обсуждены на XIII международном научном конгрессе «Рациональная фармакотерапия» (г. Санкт-Петербург, 2018г.); 13 конгрессе Европейской

ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (ЕАСРТ) (г. Прага, 2017г.); на XXIV Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" (г. Москва, 2017г.) в виде устных и постерных докладов.

Апробация работы состоялась 16 апреля 2019 г. на совместной научной конференции кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и кафедры общей врачебной практики ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Личный вклад автора. Автор самостоятельно планировал исследование, осуществлял литературный поиск по теме НИР. Самостоятельно выполнены ретроспективный и проспективный этапы исследования и последующий анализ полученных результатов.

Внедрение результатов в практику. Результаты исследования используются в лечебном процессе в УКБ № 1, РНЦХ им. академ. Б.В. Петровского, а также в учебном процессе по программам высшего профессионального образования (подготовка кадров высшей квалификации – ординатура и аспирантура); дополнительного профессионального образования на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Соответствие паспорту специальности. Диссертация соответствует паспорту специальности: 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (пункты 6,7,11,16).

Публикации. Результаты исследования опубликованы в 6 печатных работах, 3 из которых - в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 1 публикация в материалах научно-практических конференций с международным участием, 2 тезиса в национальных изданиях.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста, иллюстрирована 14 рисунками, содержит 35 таблиц, состоит из введения, обзора литературы, глав описания материалов и методов, собственных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 153 источника, из них 24 отечественных и 129 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Диссертационная работа выполнена на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней на базе Университетской клинической больницы №1 ФГАОУ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России. Дизайн исследования одобрен локальным комитетом по этике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, протокол № 04-16 от 13.04.16г.

Материалы и методы исследования

Ретроспективное исследование проводили методом сплошной выборки карт стационарных больных хирургических и терапевтических отделений (ф.003-у), находившихся на лечении в УКБ №1 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова с сентября 2015 г. по декабрь 2016 г. Всего было проанализировано 700 (540 пациентов хирургического профиля и 160 терапевтического), из них мужчин – 412 (59%), женщин - 288(41%), историй болезней пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар за период 2015-2016 г. Клинические, рентгенологические и лабораторные критерии, подтверждающие диагноз НП, были выявлены у 120 (17,1%) пациентов: 101(14,4%) хирургического и 19 (2,7%) терапевтического профиля, среди них было мужчин – 63(52,5%), женщин - 57(47,5%) в возрасте от 29 до 93 лет. Средний возраст пациентов $63,4 \pm 13,4$ года; у мужчин – $62,8 \pm 12,9$ года; у женщин – $64,1 \pm 13,9$ года. Большинство пациентов ($n=114$; 95%) относились к III типу, т.е. это были пациенты с длительной госпитализацией, предшествующей антибактериальной терапией, тяжелым течением основного заболевания. В зависимости от профиля хирургических вмешательств пациенты распределились следующим образом: абдоминальные - 35 случаев (29,2%), кардиохирургические- 32 (26,7%), сосудистые 10 (8,3%), хирургия инфекционных осложнений- 14 (11,7%), урологические 2 (1,7%), торакальные 3(2,5%), травматологические 1(0,8%), и пластические-реконструктивные вмешательства – 4 (3,3%). По риску наличия резистентных возбудителей: к I типу было отнесено–0,8%, II тип-4,2% пациентов, III тип–95,0%, что соответствует высокому риску выявления продуцентов β -лактамаз расширенного спектра (Национальные рекомендации 2016г).

Уровень пресепсина крови оценивали у 63 пациентов (49 мужчин и 14 женщин; средний возраст $62,1 \pm 7,2$ лет) с признаками инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП) и в комбинации с инфекцией области хирургического вмешательства (ИОХВ), которым были проведены диагностические исследования.

В проспективное исследование по оценке фармакокинетических параметров амикацина было включено 37 пациентов с клиническими и лабораторно-инструментальными признаками

нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением ИВЛ, разделенных на 2 группы: в группу амикацина включено 19 пациентов, в группу сравнения – 18 пациентов. Достоверных различий по демографическим параметрам и тяжести состояния на момент развития НП_{ИВЛ} в анализируемых группах не было.

Клиническую эффективность оценивали по динамике суммарного балла по шкалам, а также по динамике уровня лейкоцитоза на фоне ингаляционного введения амикацина. Использовали клиническую шкалу легочной инфекции CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score или шкала Pugin), шкалу оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния II (APACHE II), новую упрощенную шкалу оценки физиологических расстройств (SAPS II - New Simplified Acute Physiology Score).

Микробиологическую эффективность оценивали по снижению титра КОЕ в результатах микробиологических исследований, по отсутствию новых штаммов полирезистентных грамотрицательных возбудителей и по эрадикации возбудителей.

Методика проведения фармакокинетического исследования.

Определение концентрации амикацина проводилось методом турбидиметрического ингибиторного иммуноанализа с латексным усилителем (PETINIA) на анализаторе Architect с 4000 в лаборатории НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

На этапе проспективного исследования на 3 день ингаляционной терапии проводился забор крови из центрального венозного катетера в пробирку с ЭДТА в количестве 2 мл за 30 мин до ингаляционного введения амикацина и через 60 мин после первой ингаляции. После взятия образца крови проводили центрифугирование (Центрифуга лабораторная, СМ-6), далее получали сыворотку в объеме $V=2$ мл, затем плазма крови замораживалась при -20°C с последующей транспортировкой с холодowymi элементами в морозильной сумке в течение суток в лабораторию. Забор БАЛ в объеме 5-10 мл осуществлялся на третий день перед утренним ингаляционным введением амикацина при проведении фибробронхоскопии с использованием Трахеа Сет - катетера одноразового для аспирации дыхательных путей и взятия проб (для катетеров с В/К) (ConvaTec/Беларусь).

Определяли следующие фармакокинетические параметры:

- C_{trough} , мкг/мл - равновесная остаточная концентрация в крови;
- C_{peak} , мкг/мл - равновесная пиковая концентрация в крови;
- C_a , мкг/мл – концентрация, взятая со слизистой трахеи.

На основе полученных результатов проводили расчет фармакокинетических параметров (LARRY A. BAUER, PharmD, 2004):

$$K_{el} = \frac{\ln C_{peak} - \ln C_{trough}}{\Delta t} \quad (1)$$

Где K_{el} час⁻¹ – константа элиминации;

Δt – время между инфузиями;

$$ПФК_{ss} = \frac{C_{peak} - C_{trough}}{K_{el}} + \left(0.065 * \frac{C_{peak} - C_{trough}}{K_{el}} \right) \quad (2)$$

ПФК_{ss}, мкг/ мл*ч – равновесная площадь под фармакокинетической кривой за время между инфузиями.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием свободной программной среды вычислений R (v.3.3.2) (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, 2008). Для непрерывных величин с нормальным распределением приводится среднее значение $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для величин с распределением, отличным от нормального, использовались медиана и 25,50-квартили. Для проверки нормальности распределения использовался формальный тест Шапиро-Уилкса. Для категориальных переменных приводились абсолютное число и доля. Достоверность различий между группами оценивалась для непрерывных переменных с нормальным распределением Т-тестом Стьюдента, для переменных с распределением, отличным от нормального - тестом Вилкоксона и тестом хи-квадрат с поправкой Йетса на непрерывность или точным тестом Фишера, в зависимости от математического ожидания минимальной частоты в таблице сопряженности – для категориальных переменных. Для данной части статистический анализ выполнен с помощью пакета статистических программ IBM SPSS Statistics 18.0. Данные представлены в виде средних значений и стандартных отклонений, медиан и интерквартильного размаха.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Частота развития нозокомиальной пневмонии. Факторы риска развития нозокомиальной пневмонии. Связь нозокомиальной пневмонии с сопутствующими заболеваниями внутренних органов

По данным ретроспективного анализа частота развития НП среди больных многопрофильного стационара ($n=700$) составила 17,1% (120 случаев). У пациентов хирургических отделений был зарегистрирован 101 случай развития НП (14,4%), у пациентов терапевтического профиля - 19 (2,7%). В полученной нами выборке ($n=120$) в отделениях терапевтического профиля было зарегистрировано 19 случаев НП (15,8%), из них в 3 случаях в связи с нарастанием дыхательной недостаточности пациентам было необходимо проведение инвазивной ИВЛ. Все случаи НП_{ИВЛ} ($n=57$) были отмечены у больных в ОРИТ в

послеоперационном периоде и по срокам развития относились к поздним. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в ретроспективное исследование, представлена в табл. 1.

Таблица 1.

Общая характеристика пациентов с нозокомиальной пневмонией, включенных в ретроспективное исследование (n=120)

Параметры	Мужчин, n=63	Женщин, n=57	p-value
Возраст, годы	62,8 ±12,9	64,1 ±13,9	0,981
ИМТ, кг/м ²	27,0±5,3	26,4±4,8	0,945
Длительность пребывания в стационаре, сутки	29,9±17,8	36,7±16,3	0,958
Пациенты без оперативных вмешательств, n (%)	5(7,9)	14(24,6)	0,047
Пациенты после оперативного вмешательства, n (%)	58(92,1)	43(75,4)	0,499
Применение эндотрахеального наркоза, n (%)	54(85,7)	43(75,4)	0,682
Нозокомиальная пневмония, связанная с искусственной вентиляцией легких, n (%)	34(53,9)	23(40,4)	0,420

Примечания: значения указаны в n (%) и $M \pm \sigma$ (стандартное отклонение). $p\text{-value} < 0,05$, тест Фишера).

Были выделены группы пациентов с НП_{ИВЛ} и НП (табл. 2.).

Таблица 2.

Характеристика пациентов с НП и НП_{ИВЛ}, включенных в ретроспективное исследование

Параметры	НП, n=63	НП _{ИВЛ} , n=57	P-value
мужчины/женщины, n (%)	29(46,0)/34(59,6)	34(54,0)/23(40,4)	0,191
Возраст, лет	62,1±14,0(ДИ 3,6)	64,9±12,4 (ДИ 3,2)	0,658
ИМТ, кг/ м ²	26,5±5,5(ДИ 1,4)	27,0±5,0(ДИ 1,3)	0,724
Длительность пребывания в стационаре, сутки	31,1±26,7 (ДИ 4,5)	35,4±15,4(ДИ 4,0)	0,623
Пациенты без оперативных вмешательств, n (%)	19(30,1)	0(0,0)	0,00002
Пациенты после оперативного вмешательства, n (%)	44(69,8)	57(100,0)	0,00002
Применение эндотрахеального наркоза, n (%)	44(69,8)	53(92,9)	0,003
Выжившие/умершие, n (%)	56(88,9)/7(11,1)	26(45,6)/31(54,4)	0,00009*

Примечания: значения указаны в n (%), Me и доверительный интервал (ДИ). $p\text{ value} < 0,05$ Тест Фишера. * тест хи-квадрат, $p\text{ value} < 0,05$.

При сравнении групп пациентов было отмечено, что уровень смертности был выше у больных с НП_{ИВЛ}-31(54,4%), чем в группе с НП-7(11,1%) ($p=0,00009$). Достоверных различий по возрасту, полу, ИМТ, длительности госпитализации между группами пациентов с НП и НП_{ИВЛ} не выявлено.

Выявлено достоверное влияние профиля оперативного вмешательства на риск развития НП ($p\text{-value}=4,55577\text{e-}07$) и НП_{ИВЛ} ($p\text{-value}=1,0645\text{e-}09$). Частота развития НП и НП_{ИВЛ} при различных хирургических вмешательствах представлена в табл. 3.

Таблица 3.

Влияние профиля оперативного вмешательства на риск развития нозокомиальной пневмонии и ИВЛ-ассоциированной пневмонии

Область (профиль) хирургического вмешательства	Без НП, n=580	НП, n=44	ОШ(ДИ 95%)	P-value	НП _{ИВЛ} , n=57	ОШ(ДИ 95%)	P-value
Абдоминальная (онко) хирургия	20(3,4)	8(18,2)	0,068(0,035-0,13)	0,00003	27(47,4)	0,05(0,02-0,10)	9,0622e-17
Кардиохирургия	196(33,8)	22(50,0)	1,12(0,69-1,82)	0,04444	10(17,5)	2,56(1,24-5,80)	0,0315
Отделение хирургии инфекций	329(56,7)	8(18,2)	8,35(4,58-16,3)	0,000002	6(10,5)	10,2(4,29-29,5)	2,5823e-10
Хирургия сосудов	20(3,4)	5(11,4)	0,032(0,4-0,81)	0,0291	5(8,8)	0,43(0,15-1,53)	0,3329
Пластическая и реконструктивная хирургия	1(0,2)	1(0,2)	0,042(0,0008-0,437)	0,3207	3(5,3)	0,059(0,004-0,527)	0,0254
Торакальная хирургия	0(0,0)	0(0,0)	0(0,00-0,42)	1	3(5,3)	0(0,00-0,218)	0,0035
Урологическая хирургия	3(0,5)	0(0,0)	0,26(0,29-3,16)	1	2(3,5)	0,13(0,015-1,65)	0,1786
Травматология	4(0,7)	0(0,0)	0,70(0,06-34,96)	1	1(1,8)	0,36(0,35-18,3)	0,3580

$p\text{-value}<0,05$, хи-квадрат с поправкой Йейтса

В отделении абдоминальной хирургии частота развития НП составила 8(18,2%) ОШ 0,068(ДИ: 0,035-0,13), НП_{ИВЛ} 27 (47,4%) ОШ 0,05(ДИ:0,02-0,10). В кардиохирургическом отделении НП выявлена у 22(50,0%) ОШ 1,12(ДИ:0,69-1,82), пациентов и у 10(17,5) пациентов НП_{ИВЛ} ОШ 2,56(ДИ:1,24-5,80).

В отделениях гнойной хирургии выявлена достоверная связь между развитием НП и НП_{ИВЛ} и профилем оперативных вмешательств ОШ 8,35(ДИ: 4,58-16,3) и ОШ 10,2(ДИ:4,29-

29,5) соответственно, а также между развитием НП_{ИВЛ} и кардиохирургическим профилем отделения ОШ 2,56(ДИ:1,24-5,80).

Был проведен анализ риска развития НП в зависимости от характера сопутствующей патологии (табл. 4).

Таблица 4.

Характеристика пациентов по сопутствующим заболеваниям

Сопутствующие заболевания	Всего n=700	НП n=120	Без НП n=580	p-value
ССЗ (ИБС, АГ, ПИКС, клапанные пороки сердца)	442(63,14)	72(60,00)	370(63,79)	0,746
Онкологические заболевания	145(20,71)	38(31,67)	107(18,45)	0,014
Сахарный диабет II типа	112(16,00)	18(15,00)	94(16,21)	0,892
Хронические заболевания легких (ХОБЛ, эмфизема легких)	48(6,86)	35 (29,17)	13(2,24)	7,72E-16
Хронические заболевания почек (МКБ, хронический пиелонефрит)	14(2,00)	13(10,83)	1(0,17)	2,33E-09
Аутоиммунные заболевания (прием ГКС)	13(1,86)	13(10,83)	0(0,00)	6,297E-11
Гематологические заболевания (лимфогранулематоз, хронический миелолейкоз)	14(2,00)	14(11,67)	0(0,00)	9,807E-12

Примечания: значения указаны в n (%). Для расчета степени достоверности применялся тест Фишера.

Сокращения: ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; ИБС – ишемическая болезнь сердца; АГ-артериальная гипертензия; ПИКС – постинфарктный кардиосклероз; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; МКБ – мочекаменная болезнь почек; ГКС - глюкокортикостероиды.

Факторами риска развития НП являлись наличие хронических заболеваний легких (p-value 7,72E-16), хронических заболеваний почек (p-value=2,33E-09) онкологические заболевания (p-value=0,01381), аутоиммунные (p-value=6,297E-11) и гематологические (p-value=9,807E-12).

По риску наличия резистентных возбудителей пациенты были стратифицированы: к I типу было отнесено 0,8%, II тип-4,2% пациентов, III тип-95,0%, что соответствует высокому риску выявления продуцентов β-лактамаз расширенного спектра. Среди пациентов с НП наблюдалось 114 (95%) с высоким риском продуцентов β-лактамаз расширенного спектра.

Был проведен анализ факторов риска неблагоприятного прогноза у пациентов с НП (табл.5).

Таблица 5.

Факторы неблагоприятного прогноза у пациентов с нозокомиальной пневмонией

Параметры	Всего (n=120)		ОШ(95%CI)	P-value
	Выжившие (n=82)	Умершие (n=38)		
Возраст (годы)	64,3±13,4	61,5±13,0	0,28(-2,33-7,93)	
ИМТ (кг/ м2)	26,9±4,9	26,3±6,0	0,54(-1,62-2,82)	0,28
Потребность введения вазопрессоров, n(%)	8(47,1)	9(52,9)	0,87(1,00-8,16)	0,54
Потребность в трахеостомии, n(%)	26(41,9)	36(58,1)	38,7(8,66-173,39)	0,05
Длительность ИВЛ, сутки	1 день [0-6,4]	13,5 дней [7-26,3]	16,7(4,32-95,13)	2,598E-11
CPIS, баллы	4,55±2,11	6,34±2,04	3,273(-2,59-0,98)	4,934e-08
Предшествующий прием антибактериальных препаратов*, n(%)	44(66,7)	22(33,3)	1,18(0,54-2,58)	3,273E-05
Предшествующая госпитализация, n(%)	41(58,6)	29(41,4)	3,22(1,35-7,64)	0,69
Длительность пребывания в стационаре, сутки	33,3±18,6	32,8±14,1	0,87 (-5,60-6,60)	0,009
Онкологические заболевания, n(%)	18(47,4)	20(52,6)	3,95(1,73-9,00)	0,87
Вид возбудителя				
<i>Kl. pneumoniae</i> (CR)	3(50,0)	3(50,0)	2,25(0,43-11,74)	0,21
<i>Ac.baumani</i> (CR)	9(60,0)	6(40,0)	1,5(0,49-4,63)	1
<i>Ps. aeruginosa</i> (CR)	4(40,0)	6(60,0)	3,65(1,1-13,82)	0,03
<i>Enterobacter cloacea</i> (CR)	1(50,0)	1(50,0)	2,18(0,13-35,96)	1
<i>Proteus mirabilis</i> (CR)	0(0,0)	2(100,0)	0,11(0,40-0)	0,11

Примечания: значения указаны в n (%) и $\pm \sigma$ (стандартное отклонение). Сокращения: ИМТ – индекс массы тела. * в предшествующие 30 дней. Для расчета P-value применялся тест Фишера, тест Вилкоксона

Достоверно значимыми факторами неблагоприятного исхода у пациентов с НП являются: наличие онкологических заболеваний ОШ 3,95(ДИ 95% 1,73-9,00), потребность в вазопрессорах ОШ 0,87(ДИ 95% 1,00-8,16), трахеостомии ОШ 38,7(ДИ 95% 8,66-173,39), длительность ИВЛ более 2 суток ОШ 16,7(ДИ 95% 4,32-95,13), предшествующая госпитализация (p-value=0,009), наличие возбудителей *Ps. aeruginosa* (CR) ОШ 3,65(ДИ 95% 1,1-13,82).

Факторы неблагоприятного прогноза также были оценены у пациентов с НП и НП_{ИВЛ}

(табл. 6).

Таблица 6.

Факторы неблагоприятного прогноза у пациентов с НП и НП_{ИВЛ}

Характеристика, Всего n=120	НП (63)		ОШ (95%Д И)	P-value	НП _{ИВЛ} (57)		ОШ (95% ДИ)	P-value
	Выж ивши е 56 (%)	Умерш ие 7 (%)			Выжив шие 26 (%)	Умер шие 31 (%)		
ИМТ (кг/ м2)	26,7±5,3	25,1±7,8	0,61(-5,63-8,83)	0,61	27,5±4,4	26,6±5,7	0,504(-1,78-3,58)	0,504
Потребность введения вазопрессоров	3(5,4)	3(42,9)	13,2(1,9-98,2)	0,01	5(19,2)	6(19,4)	1(0,26-3,77)	1
Потребность в трахеостомии	5(8,9)	7(100,0)	1,163(6,68-301,9)	1,163E-05	21(80,8)	29(93,5)	3,45(0,61-19,53)	0,23
Предшествующий прием антибактериальных препаратов*	25(44,6)	3(42,9)	0,93(0,19-4,54)	1	19(73,1)	19(61,3)	0,58(0,18-1,80)	0,407
Предшествующая госпитализация	29(51,8)	5(71,4)	2,32(0,41-13,01)	0,44	12(46,2)	24(77,4)	4,0(1,27-12,52)	0,027
Длительность пребывания в стационаре, сутки	31,2±18,6	30,6±18,4	0,94(-16,5-17,7)	0,94	37,9±17,6	33,3±13,2	0,278(-3,83-13,03)	0,278
Онкологические заболевания	8(14,3)	1(14,3)	1,0(0,10-9,44)	1	10(38,5)	19(61,3)	2,53(1,1-7,39)	0,001

Примечания: значения указаны в n (%) и $\pm \sigma$ (стандартное отклонение).

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела.* в предшествующие 30 дней. Для расчета P-value применялся тест Фишера, тест Вилкоксона

В группе НП факторами неблагоприятного прогноза являлись потребность введения вазопрессоров ОШ 13,2(ДИ 95% 1,99-88,2), трахеостомии ОШ 1,163(ДИ 95% 6,68-301,9). В группе НП_{ИВЛ} факторами неблагоприятного прогноза были предшествующая госпитализация ОШ 4,0(ДИ 95% 1,27-12,52) и онкологические заболевания ОШ 2,53(ДИ 95% 1,1-7,39).

Оценка вариабельности значений и прогностической значимости пресепсина в группе пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей

Уровень пресепсина оценивался у 63 пациентов в послеоперационном периоде с инфекциями нижних дыхательных путей (ИНДП) и/или области хирургических вмешательств (ИОХВ) с/без критериев сепсиса (табл. 7).

Таблица 7

Уровень пресепсина у пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей и/или области хирургических вмешательств с/без сепсиса

Показатели	ИНДП без сепсиса	ИОХВ без сепсиса	ИНДП с сепсисом	ИОХВ с сепсисом	ИНДП +ИОХВ с сепсисом	ИНДП+ИОХВ без сепсиса
N	17	12	12	10	8	4
M±m пресепсин (пг/мл)	508,8±298,1	946,1±860,7	1823,8±1390,9	1353,3±1569,3	1276±737,9	444±301,0
Min-Max, (пг/мл)	112-1319	102-2477	220-5276	220-5276	555±2734	210±875
P U тест Манн-Уитни	0,57		0,29		0,04	

Для оценки различий между группами и уровнем пресепсина использовался непараметрический метод - тест U критерий Манн-Уитни. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

В группе с ИНДП и ИОХВ без сепсиса уровень пресепсина составил $508,8 \pm 298,1$ и $946,1 \pm 860$ соответственно, что достоверно ниже, чем в группах пациентов с сепсисом: $1823,8 \pm 1390,9$ и $1353,3 \pm 1569,3$ соответственно.

С помощью ROC-анализа была рассчитана AUC у пациентов с сепсисом и без в группах с ИНДП и ИОХВ.

У пациентов с ИНДП без признаков сепсиса AUC составила 44,6% (95% ДИ 22,7-66,5), что указывает на низкую диагностическую значимость показателя в качестве маркера инфекционных осложнений при отсутствии критериев сепсиса. Значение AUC было высоким только у пациентов с признаками сепсиса (80,6% (95% ДИ 65,9-95,3) (рис.1), независимо от характера инфекционного осложнения. В частности у больных с ТБ значение AUC составило 83,9% (95% ДИ 68,6-99,3), с НП - 79,5% (95% ДИ 58,2-100,0%) (рис. 2).

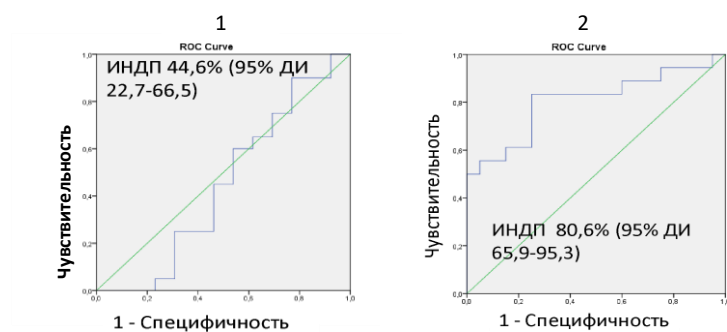


Рисунок 1. ROC- AUC уровня пресепсина в группе пациентов с ИНДП без сепсиса (1) и с критериями сепсиса (2)

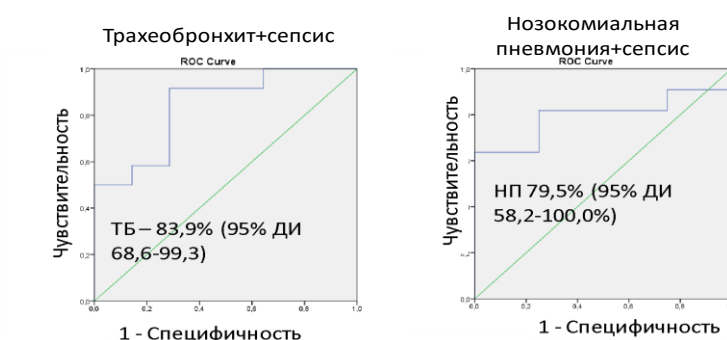


Рисунок 2. ROC– AUC уровня пресепсина в группе пациентов с ТБ и НП с сепсисом

Анализ прогностической значимости уровня пресепсина на исход у пациентов с ИНДП и ИОХВ показал, что значение AUC было высоким у пациентов с ИНДП – 82,4% (95% ДИ 68,7-96,2) и средним у пациентов с ИОХВ 64,8% (95% ДИ 45,8-83,8%) (Рис. 3).

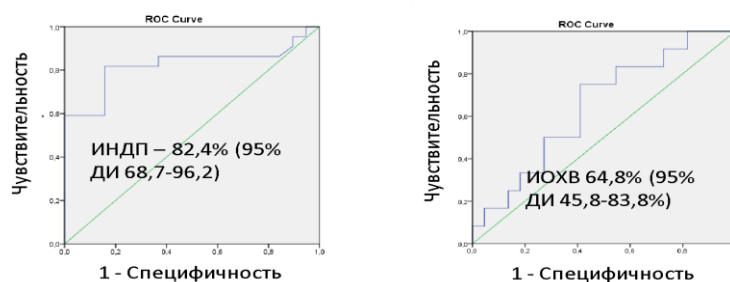


Рисунок 3. ROC– AUC прогнозирования уровня пресепсина в группе пациентов с ИНДП и ИОХВ с сепсисом

Микробиологический мониторинг

Проанализированы результаты микробиологических исследований респираторных образцов (мокроты, бронхоальвеолярного лаважа) и крови, полученные у 62 (51,7%) пациентов с НП (табл. 8).

Таблица 8

Результаты микробиологических исследований у пациентов с нозокомиальной пневмонией

Возбудители	Всего 48(%)	н- НП n-13(%)	НП _{ИВЛ} n-35(%)	P-value
Грамположительные	14(29,2)	1(7,7)	13(37,1)	0,00336
<i>MRSA</i>	3(6,3)	1(7,7)	2(5,7)	0,93002
<i>Enterococcus faecium</i> (VSE)	3(6,3)	1(7,7)	2(5,7)	0,93002
<i>Enterococcus faecalis</i> (VSE)	8(16,7)	0(0,0)	8(22,9)	0,01559
Грамотрицательные	39(81,3)	12(92,3)	27(77,1)	0,00174
<i>Klebsiella</i> (БЛРС+)	12(25,0)	4(30,8)	8(22,9)	0,18007
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (КРЭ)	6(12,5)	2(15,4)	4(11,4)	0,76909
<i>Acinetobacter baumani</i>	5(10,4)	1(7,7)	4(11,4)	0,42345
<i>Acinetobacter baumani</i> (КРЭ)	15(31,3)	1(7,7)	14(40,0)	0,00188
<i>Ps aeruginosa</i> (БЛРС+)	3(6,3)	0(0,0)	3(8,6)	0,27878
<i>Ps aeruginosa</i> (КРЭ)	10(20,8)	3(23,1)	7(20,0)	0,13671
<i>Enterobacter cloacea</i> (БЛРС+)	2(4,2)	0(0,0)	2(5,7)	0,52050
<i>Enterobacter cloacea</i> (КРЭ)	2(4,2)	1(7,7)	1(2,9)	0,52050
<i>Proteus mirabilis</i> (КРЭ)	2(4,2)	1(7,7)	1(2,9)	0,52050
<i>Escherichia coli</i>	2(4,2)	1(7,7)	1(2,9)	0,52050
<i>C.glabrata</i>	4(8,3)	2(15,4)	2(5,7)	0,68375

Примечания: VSE – vancomycin-sensitive enterococcus – ванкомицин чувствительный enterococcus; MRSA - Methicillin-resistant Staphylococcus aureus- метициллин-резистентный Staphylococcus aureus; БЛРС - бета-лактамазы расширенного спектра; CR(carbapenem-resistant) – продуценты карбапенемаз.

Были выявлены полирезистентные патогены: *Acinetobacter baumannii* (CR) – в 15 (31,3%) случаях, *Ps. aeruginosa* (CR) – в 10 (20,8%), *Kl.pneumoniae* (БЛРС+) – в 12 (25,0%), *Kl.pneumoniae* (CR) – в 6 (12,5%). У пациентов с НП_{ИВЛ} отмечена высокая частота выявления *Ac.baumannii* (КРЭ), *Kl. pneumoniae* (БЛРС+), *Ps. aeruginosa* (КРЭ) (табл. 9).

Влияние вида возбудителя на прогноз у пациентов с нозокомиальной пневмонией

Вид возбудителя					
Характеристика, n=120	ВП (63)		ВП _{ИВЛ} (57)		P-value
	Выжившие (56)	Умершие (7)	Выжившие (26)	Умершие (31)	
<i>Kl. pneumoniae</i> (КРЭ)	1(16,7)	1(16,7)	2(33,3)	2(33,3)	0,769
<i>Ac.baumannii</i> (КРЭ)	1(6,7)	0(0,0)	8(53,3)	6(40,0)	0,002
<i>Ps. aeruginosa</i> (КРЭ)	1(10,0)	2(20,0)	3(30,0)	4(40,0)	0,137
<i>Enterobacter cloacea</i> (КРЭ)	1(50,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(50,0)	0,521
<i>Proteus mirabilis</i> (КРЭ)	0(0,0)	1(50,0)	0(0,0)	1(50,0)	0,521

Для расчета P-value применялся тест Фишера, $p\text{-value} < 0,05$.

Ac.baumannii (КРЭ) являлась возбудителем пневмонии у пациентов с ВП_{ИВЛ} с летальным исходом в 6(40,0%) случаях, $p\text{-value} = 0,002$.

Фармакокинетические параметры, клиническая и микробиологическая эффективность амикацина при ингаляционном введении

Результаты фармакокинетического исследования у больных с ВП_{ИВЛ} в группе амикацина представлены в табл. 10.

Фармакокинетические параметры амикацина у пациентов с ВП при ингаляционном введении ($M \pm m$)

Анализируемые параметры	Показатели при ингаляционном введении	Референсные показатели, при в/в введении, мкг/мл (ГРЛС)
C_{Peak} в крови, мкг/мл	$0,82 \pm 0,14$	38 мкг/мл
C_{Though} в крови, мкг/мл	$0,52 \pm 0,20$	18 мкг/мл
C_a в трахеальном аспирате, мкг/мл	157 [147,79; 185,00]	-
K_{el} , час ⁻¹	$0,05 \pm 0,03$	-
$T_{1/2}$, ч	16,22 [11,64; 28,04]	2-4
ПФК ₂₄ , мкг/ мл*ч	$7,68 \pm 1,82$	-

Примечание: C_{Peak} – пиковая концентрация, C_{Though} – остаточная концентрация, K_{el} – константа скорости элиминации, ПФК₂₄ – площадь под фармакокинетической кривой, C_a – концентрация амикацина в трахеальном аспирате, $T_{1/2}$ – время полувыведения.

Концентрация амикацина C_{Peak} в крови после ингаляционного введения составила $0,82 \pm 0,14$ мкг/мл, C_{Though} в крови составила $0,52 \pm 0,20$, что, согласно официальной инструкции, не достигает пороговых значений развития нефротоксичности (4-5 мкг/мл) и соответствует высокому профилю безопасности. В трахеальном аспирате концентрация достигала 157 мкг/мл [147,79;185,00], что превышает рекомендованную минимальную подавляющую концентрацию (МПК) неферментирующих грамотрицательных возбудителей (МПК $\leq$ 16) (Решедько и др., 2006).

Динамика клинического состояния, оцениваемая с помощью шкал CPIS, APACHE II, SAPS II представлена в табл.11.

Таблица 11

Динамика клинического состояния пациентов ($M \pm m$)

Шкалы	Группы сравнения	1-ый день	2-ой день	Δ между исходными и 2 сут	P value <0,05	10-ый день	Δ между 1-ми и 10 сут	p-value <0,05
CPIS	Группа амикацин	$8,37 \pm 1,26$	$6,79 \pm 1,93$	$-2,00 [-2,00; 0,50]$	0,333	$5,63 \pm 2,17$	$-2,74 \pm 1,68$	0,024
	Группа контроля	$7,67 \pm 1,57$	$7,44 \pm 1,69$	$-1,00 [-2,00; 0,00]$		$6,5 \pm 2,0$	$-1,17 \pm 1,78$	
APACHE II	Группа амикацина	$19,0 [8,0; 22,0]$	$18,0 [16,0; 35,5]$	$0,00 [-2,00; 0,00]$	0,775	$15,0 [11,0; 28,0]$	$-4,00 [-6,00; 0,50]$	0,045
	Группа контроля	$17,0 [12,5; 21,0]$	$13,5 [11,0; 18,3]$	$0,00 [-3,75; 0,00]$		$15,0 [10,3; 25,5]$	$-2,00 [-0,75; 5,50]$	
SAPS II	Группа амикацина	$35,0 [28,0; 50,5]$	$35,0 [27,0; 41,0]$	$0,00 [-4,00; 0,00]$	0,812	$25,0 [23,0; 36,0]$	$-10,0 [-5,00; 14,00]$	0,758
	Группа контроля	$32,5 [27,5; 50,3]$	$32,5 [27,5; 44,5]$	$-0,50 [-3,00; 0,00]$		$21,0 [27,5; 37,0]$	$-11,5 [0,00; -13,3]$	

Примечания: APACHE II (Шкала оценки острых и хронических функциональных изменений). SAPS (упрощенная шкала оценки острых функциональных изменений), CPIS (клиническая шкала оценки инфекции легких). p-value (тест Вилкоксона).

По шкале APACHE II отмечена динамика снижения суммарного балла на 10-е сутки от начала проведения терапии: в группе амикацина $-4,00 [-6,00; 0,50]$, в группе контроля $-2,00 [-0,75; 5,50]$ (p-value=0,045). Отмечено достоверное снижение суммарного балла по шкале CPIS

к 10-му дню терапии в группе амикацина на 33% (8,37-5,63), в группе контроля на 15,3% (7,67-6,5) (p -value=0,024), снижение уровня лейкоцитоза в группе амикацина (p -value=0,019).

Достоверных различий в группах не отмечено по срокам госпитализации в ОРИТ $32,0 \pm 8,4$ дней и $33,7 \pm 12,8$ дней соответственно, p -value=0,738, и по выживаемости $n=8(42,1\%)$ и $n=7(38,9\%)$ соответственно, (p -value=0,851).

Причинами летальных исходов в группе амикацина и контроля являлись: полиорганная недостаточность 50 % и 43% случаев; кровотечения из верхних отделов ЖКТ, геморрагический шок 26% и 14% случаев соответственно; тромботические осложнения, такие как тромбоэмболия легочной артерии, острый инфаркт миокарда 25% случаев и 14%. Панкреонекроз, отек мозга в 28 % случаев отмечен в группе контроля.

В группе амикацина на фоне ингаляционного введения не отмечено возникновения нежелательных побочных реакций.

Результаты микробиологических исследований БАЛ в динамике на 1-ые, 3-и и 7-е сутки на фоне ингаляционного введения амикацина представлены в табл.12.

Таблица 12

Результаты микробиологических исследований из БАЛ, трахеального аспирата у пациентов с нозокомиальной пневмонией, ассоциированной с искусственной вентиляцией легких на фоне ингаляционного введения амикацина

Возбудитель	Группа амикацина			Группа контроля		
	1ые, n	3и, n	7ые, n	1ые, n	3и, n	7ые, n
Грамположительные						
Staph.epidermidis(MRSE)	2	0	0	1	0	0
Staph.aureus (MRSA)	3	0	0	1	1	1
Всего изолятов	5	0	0	2	1	1
Грамотрицательные						
Seracia marcesense	1	0	0	1	1	0
Ps.aeruginosa (CR)	2	2	2	2	4	5
Ps.aeruginosa (БЛРС+)	7	3	0	2	0	0
Kl.pneumoniae (БЛРС+, CR)	7	5	5	5	8	5
Kl.pneumoniae (БЛРС+)	10	5	3	2	2	2
Ac.baumannii (БЛРС+)	1	0	0	3	1	1
Ac.baumannii (CR)	7	5	4	1	4	
Всего изолятов	27	20	10	15	20	13

Примечания: MRSE-Methicillin-resistant Staphylococcus epidermidis–метициллин-резистентный Staphylococcus epidermidis, MRSA -Methicillin-resistant Staphylococcus aureus- метициллин-резистентный Staphylococcus aureus; БЛРС - Extended-spectrum beta-lactamase — бета-лактамазы расширенного спектра; CR(carbapenem-resistant) – продуценты карбапенемаз.

Отмечено снижение числа КОЕ штаммов с МЛУ в группе амикацина и контроля: в среднем по возбудителям на 58,8% и 20,3% соответственно; снижение новых случаев штаммов с МЛУ $n=2(10,5\%)$ и $n=10(55,5\%)$ соответственно, ($p\text{-value}=0,047$). Респираторными патогенами в обеих группах являлись *Kl.pneumoniae* (БЛРС+) ($n=12$), *Kl. pneumoniae* (БЛРС+, CR) ($n=12$), *Ps.aeruginosa* БЛРС+ ($n=9$), *Ps.aeruginosa* CR ($n=4$), *Ac.baumannii* БЛРС+ ($n=4$), *Ac.baumannii* (CR) ($n=7$). У 7 пациентов выявлены грамположительные возбудители MRSA ($n=4$), MRSE ($n=3$).

ВЫВОДЫ

1. Частота развития нозокомиальной пневмонии в условиях многопрофильного стационара в среднем составляет 17,1 %, в частности у пациентов онкологического и кардиохирургического профиля в 31,7% и 26,7% случаях соответственно. Факторами риска развития НП являются наличие хронических заболеваний легких ($p\text{-value}7,72E-16$) и онкологических заболеваний ($p\text{-value}=0,01381$); факторами риска неблагоприятного исхода - онкохирургические заболевания ($p\text{-value}=0,00078$), потребность в установке трахеостомии и в проведении ИВЛ длительностью более 2 дней ($p\text{-value}4,9e-08$).

2. Среди возбудителей нозокомиальной пневмонии преобладают грамотрицательные микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью: карбапенемаза-продуцирующие *Acinetobacter baumannii* (31,3%), *Pseudomonas aeruginosa* (20,8%), *Klebsiella pneumoniae* (12,5%), а также *Klebsiella pneumoniae* БЛРС (25,0%).

3. Фармакокинетические параметры амикацина при ингаляционном введении препарата: концентрация C_{Peak} амикацина в крови составила $0,82\pm0,14$ мкг/мл, в трахеальном аспирате концентрация C_a достигала 157мкг/мл [147,79;185,00]. В группе А на фоне ингаляционного введения амикацина не отмечено возникновения нежелательных побочных реакций, что свидетельствует о высоком профиле безопасности при ингаляционном способе введения и поддержании высокого уровня концентрации в очаге инфекции.

4. При ингаляционном введении амикацина по сравнению с группой контроля отмечается более выраженный клинический эффект: в виде снижения суммарного балла по шкале клинической оценки легочной инфекции (CPIS) в группе амикацина на 33% (8,37-5,63), в группе контроля на 15,3% (7,67-6,5) ($p\text{-value}=0,024$); по шкале APACHE - на 21,1% (-2,00 [-6,00; 0,50]) и 11,8% (0,00 [-0,75; 5,50]) соответственно ($p\text{-value}=0,045$); снижение числа колониеобразующих единиц в среднем по возбудителям на 58,8% и 20,3% соответственно; снижение новых случаев антибиотикорезистентных штаммов ($n=2(10,5\%)$ и $n=10(55,5\%)$ соответственно, ($p\text{-value}=0,047$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам кардиохирургического и онкологического профиля с факторами риска, такими как заболевания легких, предикторами неблагоприятного исхода (потребностью в проведении ИВЛ или трахеостомии, введении вазопрессоров) в качестве эмпирической терапии следует назначать комбинированную антибактериальную терапию, направленную на полирезистентные штаммы *Acinetobacter baumannii* CR, *Pseudomonas aeruginosa* CR, *Klebsiella pneumoniae* ESBL, *Klebsiella pneumoniae*.

2. Пациентам с НП с высоким риском неблагоприятного прогноза при наличии онкохирургических заболеваний, потребности в трахеостомии и проведении ИВЛ более 48 часов, рекомендовано назначение комбинированной антибактериальной терапии с добавлением к стандартной парентеральной терапии ингаляционное введение амикацина в дозе 500 мг каждые 12 часов в первые сутки терапии.

3. Учитывая высокий профиль безопасности, эффективность и поддержание высокой концентрации амикацина при ингаляционном введении в бронхо-альвеолярной жидкости, рассмотреть возможность включения дополнения в инструкцию по применению рекомендаций по ингаляционному назначению пациентам с нозокомиальной пневмонией.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Морозова Т.Е., Лукина М.В., **Чукина М.А.**, Андрущишина Т.Б., Вартанова О.А. Диагностическое значение референсных показателей маркера сепсиса пресепсина у пациентов с нозокомиальной пневмонией//**Клиническая фармакология и терапия.**-2018.-№2(27)-С.62-69.

2. **Чукина М.А.**, Лукина М.В., Царев И.Л., Андрущишина Т.Б., Морозова Т.Е. Нозокомиальная пневмония в условиях многопрофильного стационара: результаты ретроспективного исследования//**Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы.** -2018-№3-С.28-34.

3. **Чукина М.А.**, Лукина М.В., Царев И.Л., Андрущишина Т.Б., Морозова Т.Е. Ингаляционное применение амикацина у пациентов с нозокомиальной пневмонией в отделении интенсивной терапии//**Вестник Смоленской Государственной Медицинской Академии.** -2019-№1.С.137-144.

4. **Chukina M.A.**, Lukina M.V., Andruchichina T.B., Morozova T.E. Retrospective view on clinical aspects and treatment of nosocomial pneumonia. Clinical Therapeutics.-2017.-V39 (N8S)-C.32.

5. **Чукина М.А.**, Лукина М.В., Андрущишина Т.Б., Морозова Т.Е. Нозокомиальная пневмония в условиях многопрофильного стационара //Сборник материалов XXIV Российского национального конгресса "Человек и лекарство". - 2017. -С.35.

6. **Чукина М.А.** Нозокомиальная пневмония в условиях многопрофильного стационара: результаты ретроспективного исследования//Материалы VIII конференции молодых ученых РМАНПО "Горизонты медицинской науки".-2017(1).-С.266.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АБП** - антибактериальный препарата
- БЛРС** - бета-лактамазы расширенного спектра
- ИОХВ** - инфекция области хирургического вмешательства
- МЛУ** - множественная лекарственная устойчивость
- МПК** - минимальная подавляющая концентрация
- НП** - нозокомиальная пневмония
- НП_{ИВЛ}** -ИВЛ-ассоциированная пневмония
- НПР** -нежелательная побочная реакция
- ОПП** - острое почечное повреждение
- ПФК₂₄** - площадь под фармакокинетической кривой за 24 часа
- AUC** - (area under the curve) - площадь под кривой
- АРАСНЕ II** - шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния II
- C_{peak}** - пиковая концентрация
- CR** - (carbapenem-resistant) – продуценты карбапенемаз
- C_{trough}** - остаточная концентрация
- CPIS** - (Clinical Pulmonary Infection Score или шкала Pugin)- Клиническая шкала легочной инфекции
- K_{el}** - константа элиминации
- SAPS II** - (New Simplified Acute Physiology Score) - новая упрощенная шкала оценки физиологических расстройств