

**федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования
Первый Московский государственный медицинский
университет имени
И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской
Федерации
(Сеченовский Университет)**

На правах рукописи

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук,

профессор Т.Е. Морозова

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

к.м.н., доцент Т.Б. Андрущишина

МОСКВА - 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Распространенность нозокомиальной пневмонии.....	13
1.2. Возможности диагностических методов исследования нозокомиальной пневмонии	20
1.3. Роль биомаркеров в диагностике, определении прогностической значимости и оценке эффективности терапии нозокомиальной пневмонии..	22
1.4. Значение микробиологической диагностики при ведении пациентов с нозокомиальной пневмонией	26
1.5. Современные рекомендации по антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии – рекомендации по выбору и существующие проблемы.....	29
1.6. Критерии эффективности терапии	36
1.7. Причины низкой эффективности антибактериальной терапии у пациентов с НП.....	41
1.8. Ингаляционное применение антибактериальных препаратов у пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей	44
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
2.1. Организация исследования	49
2.2. Организация ретроспективного исследования.....	49
2.2.1. Характеристика пациентов, включенных в ретроспективное исследование.....	50
2.2.2. Диагностическое и прогностическое значение пресепсина у больных с нозокомиальной инфекцией дыхательных путей	52
2.3. Организация проспективного исследования	54
2.3.1. Характеристика пациентов, включенных в проспективное исследование	58
2.3.2. Применение амикацина при ингаляционном введении	59

2.3.3. Фармакокинетическое исследование амикацина при ингаляционном введении 60

2.4. Статистическая обработка данных..... 62

Глава 3. ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ПО ДАННЫМ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ..... 65

3.1. Частота развития нозокомиальной пневмонии в многопрофильном стационаре. Факторы риска развития и неблагоприятного исхода нозокомиальной пневмонии. Влияние сопутствующей патологии на риск развития нозокомиальной пневмонии 65

3.2. Оценка вариабельности значений и прогностической значимости пресепсина в группе пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей ... 77

3.3. Микробиологический мониторинг..... 83

3.4. Инфекционные и неинфекционные осложнения у пациентов с нозокомиальной пневмонией 85

Заключение 87

Глава 4. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ, КЛИНИЧЕСКАЯ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМИКАЦИНА ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВВЕДЕНИИ 89

4.1. Фармакокинетические параметры амикацина при ингаляционном введении 89

4.2. Клиническая эффективность амикацина при ингаляционном введении . 90

4.3. Результаты микробиологических исследований и их динамика на фоне ингаляционного введения амикацина 94

Заключение 99

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ..... 101

ЗАКЛЮЧЕНИЕ	110
ВЫВОДЫ.....	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	115
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	118
ПРИЛОЖЕНИЯ	133
Приложение 1	133
Индивидуальная регистрационная карта пациента (ретроспективный этап исследования)	133
Приложение 2 Индивидуальная регистрационная карта пациента (проспективный этап исследования).....	134
Приложение 3	136
Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Амикацин	136
Приложение 4	143
Клиническая шкала легочной инфекции CPIS (Clinical Pulmonary Infection ScOШе или шкала Pugin).....	143
Приложение 5	145
Шкала APACHE II (шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния II)	145
Приложение 6	149
SAPS II New Simplified Acute Physiology ScOШе Новая упрощенная шкала оценки физиологических расстройств	149

ВВЕДЕНИЕ

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: за 2018 год регистрируется 0,7-0,8 случая на 1000 госпитализаций. Всего в 2018 году было зарегистрировано 27 071 случаев [21]. К ИСМП принято относить нозокомиальную пневмонию (НП), катетер-ассоциированные инфекции, в их числе инфекции кровотока и мочевых путей, инфекции в области хирургического вмешательства, постинъекционные инфильтраты или абсцессы и и др.. НП является наиболее частым инфекционным осложнением, на долю которой в 2018 году пришлось 31,1% от общего числа зарегистрированных случаев ИСМП.

Диагноз НП принято верифицировать в соответствии с российскими и международными рекомендациями. Принято выделять НП, развившуюся у пациентов спустя 48 часов с момента госпитализации, и пневмонию, ассоциированную с проведением искусственной вентиляцией легких (НП_{ИВЛ}). Развитие у больных НП приводит к негативным последствиям для здоровья и жизни, ухудшает прогноз, увеличивает сроки госпитализации, требует дополнительных материальных затрат [6,73].

Тактика назначения антибактериальной терапии (АБТ) у больных НП зависит от ряда факторов. В соответствии с национальными клиническими рекомендациями при выборе эмпирической антибактериальной терапии у больного с НП_{ИВЛ} следует учитывать факторы риска полирезистентных возбудителей и результаты локального микробиологического мониторинга [6,73]. Микробиологическое исследование секрета нижних дыхательных путей при развитии у больного нозокомиального трахеобронхита, связанного с проведением ИВЛ (НТ_{ИВЛ}), позволяет выявить колонизацию госпитальными патогенами, определить чувствительность к антибактериальным препаратам (АБП). Наиболее

серьезную проблему представляют инфекции нижних дыхательных путей (ИНДП), ассоциированные с патогенами, обладающими множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) [14].

В условиях отсутствия новых доступных АБП, активных в отношении бактериальных патогенов с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), продолжаются активные исследования в поиске оптимизации режимов дозирования «старых» антибиотиков, в том числе полимиксинов, аминогликозидов и др., с учетом оптимального соотношения фармакокинетических/фармакодинамических параметров [108].

По данным исследований Panidis D. и соавторы было отмечено, что при парентеральном применении аминогликозиды плохо проникают в легочную ткань. В эпителиальную выстилку легких (ELF, Epithelial lining fluid) проникает лишь 12% гентамицина и 32% тобрамицина. Системное применение аминогликозидов у больных с НП_{ИВЛ} при наличии патогенов со сниженной чувствительностью, что можно оценить по увеличению минимальной подавляющей концентрации (МПК) к АБП, малоэффективно, в то же время, увеличение суточной дозы аминогликозидов сопряжено с риском развития нежелательных побочных реакций (НПР).

По данным Luyt CE и соавторов показано, что при ингаляционном применении амикацин достигает ELF в концентрациях, которые в несколько раз превышают минимальную подавляющую концентрацию (МПК) грамотрицательных бактерий (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aerogenes*), включая штаммы с МЛУ [108]. Авторы пришли к заключению, что при ингаляционном применении амикацина достижение высоких концентраций в нижних дыхательных путях может способствовать эрадикации возбудителей с МЛУ и снизить селекцию новых устойчивых микроорганизмов, а также может улучшить прогноз больных при развитии НП_{ИВЛ} [73]. По данным Kalil и соавторов при ингаляционном применении аминогликозидов (в частности, тобрамицина,

амикацина) эффективность антибактериальной терапии (АБТ) у больных НП_{ИВЛ} увеличивается без ухудшения безопасности [73].

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, тяжести течения, использование которых в клинической практике поможет снизить заболеваемость и улучшить прогноз у данных пациентов, а также поиск различных путей повышения эффективности антибактериальной терапии.

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

Цель исследования

Повысить эффективность 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 и трахеальном аспирате при ингаляциях превосходит минимальную ингибирующую концентрацию амикацина для грамотрицательных бактерий при парентеральном введении и составляет 157 мкг/мл [147,79;185,00].

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказано, 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* КРЭ, *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 бронхоальвеолярной 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.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология (пункты 6,7,11,16): исследование фармакодинамики лекарственных средств в клинике, включая оценку чувствительности возбудителей, вызывающих различные заболевания у человека, к химиопрепаратам; исследование фармакокинетики лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов; изучение клинической эффективности лекарственных средств у пациентов с различными заболеваниями в открытых, двойных слепых, рандомизированных, сравнительных и плацебо-контролируемых исследованиях; изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний путем проведения ретроспективных и проспективных фармакоэпидемиологических исследований

Методы диссертационного 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 с 4000.

Методологической базой являлись:

- исследования факторов риска развития нозокомиальной пневмонии, частоту выявления возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью;
- исследования фармакокинетических параметров амикацина при ингаляционном назначении пациентам с нозокомиальной пневмонией, ассоциированной ИВЛ;
- исследования применения ингаляционного введения амикацина у пациентов с пневмонией, ассоциированной с ИВЛ, вызванной возбудителями с множественной лекарственной устойчивостью;

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 резистентных штаммов, а также снижает вероятность выделения новых штаммов с множественной лекарственной устойчивостью.

Личный вклад автора:

Автором осуществлены следующие этапы исследования: планирование и составление дизайна исследования, индивидуальной регистрационной карты, плана визитов; обзор и анализ литературы по проблеме диссертации; фармакоэпидемиологический анализ карт пациентов, набор пациентов для проспективного фармакокинетического исследования, участие в их стационарном обследовании (включая, забор и подготовку образцов крови и трахеального аспирата для фармакокинетического исследования), создание базы данных, статистическая обработка материала, формулирование выводов и практических рекомендаций.

Апробация работы

Результаты исследования были доложены на X и XI международных научных конгрессах «Рациональная фармакотерапия» г. Санкт-Петербург; на 13 конгрессе Европейской ассоциации клинических фармакологов и терапевтов (ЕАСРТ) г. Прага; на XXV Российском национальном конгрессе "Человек и лекарство" г. Москва и отражены в статьях, тезисах, написанных лично автором.

Апробация работы состоялась «23» апреля 2019 г. на совместном заседании кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета и кафедры общей врачебной практики института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М.Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, 3 из которых входят в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки России, 1 тезисы в зарубежном издании, 2 тезиса в национальных изданиях, 1 статья находится в редакции в журнале, индексируемом в базе Scopus.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 151 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 рисунками, содержит 34 таблиц. Состоит из введения, обзора литературы, глав описания материалов и методов,

собственных результатов и их обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Библиографический указатель содержит 153 источников, из них 24 отечественных и 129 зарубежных.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность нозокомиальной пневмонии

В Российской Федерации, по данным Роспотребнадзора, в среднем ежегодно регистрируется – 0,7–0,8 случая ИСМП на 1 000 госпитализированных больных (или менее 0,1% от числа всех госпитализаций) [21].

Данные Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, представленные в ежегодном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году», отмечают тенденцию к увеличению случаев ИСМП: зарегистрировано 27 071 случаев (в 2017 году - 22 963) [21]. В структуре внутрибольничных инфекций на первом месте находится НП (31,1% от общего числа случаев). В отчете было отмечено, что частота ИСМП выше у пациентов в хирургических отделениях/стационарах (43,3% от общего числа случаев). В частности, в хирургических отделениях/ стационарах было зарегистрировано 4 254 случая НП, что в 3,2 раза больше, чем в 2008 г. (1 317 случаев). В других стационарах (исключение детские и родовспомогательные лечебные учреждения) было зарегистрировано 3 805 случаев НП, что в 5,1 раза больше, чем в 2008 г. Рост показателей заболеваемости ИСМП связывают с повышением внимания к этой проблеме и совершенствованием учета и регистрации случаев внутрибольничных инфекций в медицинских организациях [21].

По мнению экспертов Центрального НИИ эпидемиологии число нозокомиальных инфекций (НИ) в России значительно выше и составляет примерно 2,5-3,0 млн. случаев в год (или около 10% от всех госпитализаций). Мнение экспертов основано на данных российских, европейских и североамериканских эпидемиологических исследований. Приблизительные расчеты экспертов показывают, что ежегодные экономические потери, связанные с развитием ИСМП, могут достигать 300 млрд. рублей [1]. Усовершенствование регистрации случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, а также их учета, является одним из условий выполнения Стратегии

предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ в соответствии с Распоряжением Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р [14].

В обзорном докладе Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) частота развития ИСМП варьирует в пределах от 5,7% до 19,1% от всех госпитализаций и зависит от особенностей оказания медицинской помощи, в том числе уровня экономического развития и профиля медицинской помощи в стране. В структуре инфекционных осложнений на первом месте находится НП (32%), риск развития внутрибольничных инфекций выше у больных, находящихся в отделениях интенсивной терапии [138,147].

Результаты многоцентрового национального исследования РИОРИТа (Распространенность Инфекций в Отделениях Реанимации и Интенсивной Терапии) показали, что число случаев ИСМП составляет 46,6% от всех инфекций в ОРИТ, при этом у 18,9% они развились в период пребывания в отделении. В 62,1% случаев во время стационарного лечения у пациентов в ОРИТ с внебольничными инфекциями ситуация осложнялась развитием нозокомиальных суперинфекций [18].

По данным национального многоцентрового проспективного обсервационного исследования (ЭРГИНИ) распространенность нозокомиальных инфекций составила 7,61 % (95% ДИ: от 6,81% до 8,5%) от всех госпитализаций, наибольшее число случаев было зарегистрировано в ОИТ -26,28%. Среди ИСМП в ОИТ чаще были диагностированы инфекции нижних дыхательных путей- 42,% (распространенность составила 3,23%), каждый третий случай НП развился на фоне ИВЛ. Дизайн данного исследования, проведенного в 32 скоропомощных стационарах, предусматривал сбор данных в течение одного дня с последующим 28-дневным наблюдением за пациентами [22].

По данным европейского многоцентрового эпидемиологического исследования заболеваемость ИСМП за 2016-2017 год в среднем составила 5,9% (от 2,9% до 10%). В данном исследовании приняли участие 1735 госпиталей из 24

стран Евросоюза. В структуре госпитальных инфекций на первом месте были инфекции дыхательных путей (25,7%), в том числе пневмония (21,4%), далее инфекции мочевыводящих путей и области хирургических вмешательств (ИОХВ). На основании полученных данных и расчетов специалисты Европейского центра профилактики и контроля заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control, ECDC) пришли к заключению, что ежегодно в госпиталях европейских стран может регистрироваться до 4,5 миллионов случаев ИСМП [53].

По данным североамериканского эпидемиологического исследования в 183 госпиталях, оказывающих экстренную медицинскую помощь, было зарегистрировано в течение года 648 тысяч пациентов с ИСМП (4,0% от числа госпитализаций). В структуре госпитальных инфекций на первом месте была НП - 21,8%, далее инфекции области хирургических вмешательств (ИОХВ) - 21,8%, инфекции ЖКТ, включая *Clostridium difficile* ассоциированные колиты -12,1%, инфекции связанные с наличием медицинских устройств (катетер-ассоциированные инфекции кровотока, мочевого тракта или ИВЛ-ассоциированные пневмонии) -25,6% [99].

По официальным данным Центра по контролю и профилактике заболеваний (CDC, Centers for Disease Control and Prevention) в США ежедневно ИСМП регистрируются у одного из 31 госпитализированных пациентов (или 3,2% от всех случаев госпитализаций). Частота и структура внутрибольничных инфекций варьирует в зависимости от особенностей оказания медицинской помощи (экстренная медицинская помощь, длительное стационарное лечение, реабилитационные центры).

При оценке факторов риска и неблагоприятного прогноза выделяют два варианта развития НП: первый - у больных в ОИТ на фоне продленной (более 48 часов) искусственной вентиляции легких, второй - у больных с самостоятельным дыханием, находящихся вне ОИТ, т.е. в общих и профильных отделениях [6,47,73].

Большинство клинических исследований, посвященных оценке распространенности НП и выявлению факторов риска, проводились у больных в ОРИТ с НП_{ИВЛ}. Заболеваемость НП при проведении ИВЛ составляет от 3 до 10 случаев на 1000 госпитализаций [76,146]. Развитие пневмонии на фоне ИВЛ существенно ухудшает результаты лечения. Согласно результатам исследования Nseir S. и соавторов летальность при НП_{ИВЛ} была выше у больных с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Высокая атрибутивная летальность от НП_{ИВЛ} на фоне ХОБЛ может быть выше у больных с колонизацией дыхательных путей возбудителями со сниженной чувствительностью к антибактериальным препаратам [106].

По данным мета-анализа Melsen W. G. более высокий риск развития НП_{ИВЛ} отмечен у пациентов хирургического профиля, а также у пациентов с исходно среднетяжелым состоянием при поступлении в стационар [146]. В частности, по данным ряда исследований у пациентов в послеоперационном периоде на долю НП_{ИВЛ} приходится до 86 % случаев [4,102]. По данным мета-анализа, который провели Melsen W. G и соавторы, атрибутивная летальность у пациентов с НП_{ИВЛ} достигает 13 % [146].

Для регистрации осложнений, связанных с проведением механической вентиляции легких, с 2013 года в США принято оценивать события, связанные с ИВЛ (VAE, ventilator-associated event), которые включают несколько возможных ситуаций: состояние на фоне механической вентиляции (VAC, ventilator-associated condition); инфекционное осложнение, ассоциированное с ИВЛ (IVAC, infection related ventilator-associated complication), в том числе трахеобронхит (VAT, ventilator associated tracheobronchitis); и возможная или вероятная пневмония (PVAP, possible or probable ventilator associated pneumonia) [38].

Результаты многоцентрового исследования по оценке распространенности инфекционных осложнений, связанных с ИВЛ, продемонстрировали, что частота развития VAE выше в ОИТ ожоговых центров, стационаров для больных с тяжелой кардиальной патологией, неврологических и хирургических центрах,

отделений по пересадке костного мозга, а также в учебных госпиталях. Авторы пришли к заключению, что внедрение профилактических мер может уменьшить частоту VAE, в том числе и связанных с инфекцией [100].

Клинические исследования у больных с НП вне ОИТ ограничены из-за субъективности диагностических подходов и ограничений микробиологической верификации. По данным длительного наблюдения (2009-2016) в скоропомощных стационарах штата Пенсильвания частота развития НП вне ОИТ была выше, чем частота развития НП_{ИВЛ}. Статистических различий по уровню летальности между группами больных не отмечено: у больных с НП вне ОИТ - 18,41%-20,29%, у больных с НП_{ИВЛ} - 17,68% - 22,55%. Автор отметил, что показатели заболеваемости различались в различных профильных отделениях [46].

Результаты многофакторного анализа данных, полученных в ходе ретроспективного исследования у больных, поступивших по поводу острой абдоминальной патологии или экстренной травмы, продемонстрировали, что факторами риска развития НП вне ОИТ были аспирация ($p=0,001$, ОШ 23,9, ДИ:4,61 - 124), иммобилизация ($p=0,001$, ОШ 11,2, ДИ:4,13 - 30,38), абдоминальное вмешательство ($p=0,001$, ОШ 3,2, ДИ:1,68 - 6,06), установка желудочного зонда ($p=0,001$, ОШ 3,5, ДИ:1,81 - 6,85), хронические заболевания ХОБЛ или астма ($p=0,05$, ОШ 3,7, ДИ:1,0 - 13,62), рецидивирующая рвота ($p=0,05$, ОШ 2,2, ДИ:1,19 - 4,17). Авторы пришли к заключению, что для снижения частоты развития НП необходимо внедрение ряда мероприятий по уходу за больными в послеоперационном периоде с учетом выявленных факторов риска. В результате внедрения системы профилактических мероприятий (ранняя иммобилизация, сидячее положение пациента в период бодрствования и др.) в госпитале отмечено существенное снижение числа случаев НП вне ОИТ [136].

Mitchell BG и соавторов провели мета-анализ результатов исследований, опубликованных за период с 1998 по 2018 год, и пришли к заключению, что частота развития НП вне ОИТ выше, чем НП_{ИВЛ}. Факторами риска развития НП вне ОИТ являются возраст больного старше 70 лет, мужской пол, длительность

госпитализации, полиморбидность, дисфагия, наличие ХОБЛ. К основным мерами по профилактике НП авторы относят возможность увеличения двигательного режима, гигиену полости рта и контроль нарушений глотания [103].

По данным исследования случай-контроль (119 пациентов с НП и 238 пациентов в контрольной группе) частота развития НП вне ОИТ составила 2,45 на 1000 госпитализаций. В 57,4% случаев были отмечены тяжелые осложнения: острая дыхательная недостаточность (ОДН), плевральный выпот, септический шок и др., что требовало перевода больного в отделение интенсивной терапии. Атрибутивная летальность при развитии НП составила 27,7%. Факторами риска развития НП вне ОИТ были дефицит питания, анемия (гемоглобин менее 10 г/дл), хроническая почечная недостаточность, нарушения сознания, индекс коморбидности 3 балла и более, торакальные операции и предшествующие госпитализации [135].

Pasquale MD и соавторы провели анализ структуры клинических исследований по НП, проведенных за 2000 - 2015 гг, и пришли к заключению, что большинство из них были ориентированы на больных с НП_{ивл} в условиях ОИТ. Авторы отметили, что число исследований у больных НП вне ОИТ, т.е. в условиях отделений терапевтического или хирургического профиля крайне ограничено (6 исследований за весь период). Частота развития НП в отобранных авторами исследования варьирует в зависимости от профиля отделений: у больных с иммуносупрессией - 19,5-20 случаев на 100 пациентов, у больных после торакальных или абдоминальных операций - 3,8-17,5 на 100 пациентов, у больных в отделениях терапии - 1,6 - 3,67 на 1000 госпитализаций. Летальность у больных с НП вне ОИТ может достигать 30%. Факторами риска развития НП вне ОИТ являются возраст, тяжесть состояния вследствие основного и/или сопутствующих заболеваний, дефицит питания, наличие ХПН, анемия, ХОБЛ, наличие госпитализаций в предшествующий месяц [111].

Giuliano КК и соавторы провели анализ данных историй болезней скоропомощных госпиталей 46 штатов с использованием единой информационной автоматической системы за 2012 г. Из анализа были исключены данные пациентов из госпиталей с длительным пребыванием, реабилитационных центров, психиатрических и наркологических стационаров, госпиталей для проведения химиотерапии. Частота развития НП у больных старше 18 лет составила 1,6% (119 075 / 7 296 968 пациентов) или 3,63 случая на 1000 пациентов-дней. Летальность у больных с НП вне ОРИТ и с НП_{ИВЛ} составила 13,1% и 19,4%, соответственно. Риск смерти у больных с НП_{ИВЛ} был выше, чем у больных с НП (ОШ 1,71, ДИ 1,56-1,87). Число умерших больных с НП, развившейся вне ОРИТ, было значительно выше - 15 593 (НП_{ИВЛ}-631 пациент). Авторы пришли к заключению, что развитие НП вне ОИТ требует более пристального внимания, необходимо проведение дальнейших исследований для поиска эффективных мер для снижения заболеваемости и смертности больных [62].

По мнению ряда исследователей следует выделять третий вариант НП - у больных на фоне самостоятельного дыхания, находящихся в ОИТ [111,125].

Результаты французского многоцентрового проспективного исследования (n=14 212) показали, что уровень смертности у больных с бактериальной НП, развившейся в условиях ОИТ и не связанной с ИВЛ, сопоставима с уровнем смертности у больных с НП_{ИВЛ} - 23,9% и 28,4 %, соответственно [125].

Таким образом, по данным современных эпидемиологических исследований инфекции нижних дыхательных путей сохраняют «лидирующее» положение среди ИСМП. Существуют различия по факторам риска развития и неблагоприятного прогноза в зависимости от условий развития НП (вне ОИТ, на фоне ИВЛ и др.). Изучение факторов риска развития и неблагоприятного прогноза в различных группах больных необходимо для разработки протоколов ведения больных и внедрения мер по снижению заболеваемости и улучшению прогноза.

1.2. Возможности диагностических методов исследования нозокомиальной пневмонии

Современная диагностика НП основана на результатах рентгенологических исследований в сочетании с клиническими и лабораторными данными. Микробиологические исследования являются основной для уточнения этиологии заболевания и подбора адекватной антимикробной терапии.

В качестве обязательного диагностического обследования («золотой стандарт») у пациентов с подозрением на развитие НП выполняется рентгенография грудной клетки для визуализации и оценки объема изменений (очаговые, инфильтративные) легких и выявления таких осложнений, как полости распада, наличие выпота и т.д. Однако, по данным ряда исследований было показано, что данный метод диагностики уступает по чувствительности и специфичности мультиспиральной компьютерной томографии: у 10% пациентов с пневмонией могут отсутствовать изменения на рентгенограммах, у пациентов с нейтропенией этот процент может более 20–30% [6].

При развитии НП_{ивл} у больных в ОИТ также возможно использовать альтернативные способы визуализации органов грудной клетки: мультиспиральная компьютерная томография (КТ), ультразвуковое сканирование. Наиболее чувствительный метод оценки легочной паренхимы – КТ, показания для проведения данного метода исследования приводятся в национальных клинических рекомендациях «Нозокомиальная пневмония» [6]. По чувствительности и специфичности КТ превосходит рентгенографию органов грудной клетки [6,60,145].

В соответствии с клиническими рекомендациями для диагностики НП у больных в ОИТ возможно проведение ультразвукового сканирования (УЗИ) [34, 144].

Исследование Zagli и соавторов показали, что совместное использование ультразвукового метода, прокальцитонина и шкалы CPIS эффективно в качестве более точной диагностики НП_{ивл} [151].

У данного метода есть ряд положительных качеств: неинвазивность, быстрота выполнения, точность, доступность, мобильность, отсутствие необходимости в транспортировке пациентов. Разработаны основные критерии, выявляемые при ультразвуковом сканировании, при развитии интерстициальной пневмонии, фиброзе, инфаркте, а также ателектазах и других легочных патологиях [144].

НП_{ИВЛ} является разновидностью бактериальной пневмонии у пациентов, находящихся на ИВЛ, по крайней мере, в течение 48 часов, при выявлении рентгенологических инфильтратов, локусе инфекции и причинном бактериальном патогене [71]. Учитывая субъективизм диагностических критериев НП_{ИВЛ}, а также их невысокую чувствительность и специфичность, в США ввели понятие ventilator-associated event-VAE (событие, связанное с ИВЛ), для выявления осложнений, связанных с ИВЛ, которое также описано в национальных рекомендациях по нозокомиальной пневмонии [6]. Оно объединяет ventilator-associated condition-VAC (состояние, связанное с ИВЛ), infection related ventilator-associated complication-IVAC (связанное с инфекцией осложнение, развившееся на фоне ИВЛ) и possible VAP (возможная пневмония на фоне ИВЛ).

Диагностическими критериями VAE являются: ухудшение оксигенации после периода стабильности или улучшения (снижение индекса оксигенации PO_2/FiO_2); системные проявления воспаления (лихорадка, лейкоцитоз, повышение С-реактивного белка); лабораторные признаки инфекции дыхательных путей (микроскопия мокроты). Такие признаки, как рентгенологические, исключены из алгоритма диагностики VAE, как наиболее субъективные.

Установлено, что VAE наиболее часто представлены НП, отеком легких, острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), ателектазами и тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) [78]. В докладе Центра по контролю и профилактике за заболеваниями указано, что критерии VAE не заменяют выявления и регистрации случаев НП и разработаны лишь для целей наблюдения, а не для повседневной клинической практики [36].

Для уточнения диагноза НП_{ИВЛ} была разработана клиническая шкала легочной инфекции CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score или шкала Pugin) (Приложение 4) [140]. При расчете суммарного балла по данной шкале необходимо учитывать клинические, лабораторные и инструментальные данные, в том числе индекс оксигенации PaO_2/FiO_2 . В соответствии с Европейскими клиническими рекомендациями НП_{ИВЛ} вероятно при наличии 7 баллов и более. По данным ряда исследований шкала CPIS имеет невысокую диагностическую чувствительность (72%) и специфичность (85%) [90,153]. Шкала CPIS может быть применима при дифференциальной диагностике со сходными по клинической картине состояниями – ВТБ, ТЭЛА и ОРДС; при менее 4 баллов диагноз НП считается маловероятным (скорее всего, это ВТБ или ОРДС). Модифицированная версия этой шкалы может быть использована для оценки эффективности антибактериальной терапии. Наиболее ценным предиктором ответа пациента на нее является улучшение соотношения PaO_2/FiO_2 к 3-м суткам лечения [140].

1.3. Роль биомаркеров в диагностике, определении прогностической значимости и оценке эффективности терапии нозокомиальной пневмонии

Продолжаются поиски идеального биомаркера для оценки эффективности проводимой терапии НП. Теоретически такой биомаркер должен быть недорогим, доступным и обеспечивать своевременное получение результатов [126].

Использование биомаркеров может потенциально улучшить раннюю диагностику НП, что приведет к своевременному и адекватному подходу к лечению. Прокальцитонин (PCT) и С-реактивный белок (СРБ) являются наиболее изученными биомаркерами, используемыми в клинической практике.

Диагностическая ценность СРБ у пациентов с НП_{ИВЛ} представлена в клинических исследованиях Q.Lin и демонстрирует достоверно выше медиану

уровня СРБ у пациентов с НП_{ИВЛ} по сравнению с пациентами без НП: 125,8 (85,3-234,8) мг/л и 81,9 (62,9-112,5) мг/л соответственно ($p < 0,001$) [87].

Кинетика РСТ лучше коррелирует с исходами НП_{ИВЛ}, чем СРБ [48,129], и, как сообщается, уровень РСТ, изменяется в ответ на проводимую АБТ [74]. В настоящее время РСТ используется в отделении интенсивной терапии, чтобы сократить продолжительность АБТ, а не в качестве диагностического маркера [33]. Поскольку кинетика РСТ связана с результатами, она потенциально может применяться в качестве суррогатного маркера оценки эффективности терапии в исследованиях пневмонии, хотя точки отсечения все еще нужно устанавливать. РСТ также может быть полезен в сочетании с другими параметрами.

Исследования Seligman R и соавторов показали, что измерение РСТ и СРБ в первые и 4 сутки с момента развития НП_{ИВЛ} могут определять прогноз, и снижение уровня хотя бы одного из данных маркеров указывает на вероятность благоприятного прогноза [129]. Похожие результаты отмечены в исследовании Torres A, которые демонстрируют, что при измерении биомаркеров на 1,3 и 7 сутки, РСТ на 3 день является предиктором прогноза [140]. Однако, необходимо принимать во внимание ограничения применения РСТ при следующих состояниях: при почечной недостаточности, проведении гемодиализа, а также при остро возникшем кардиогенном шоке [72].

Также среди биомаркеров НП помимо СРБ, РСТ выделяют копептин, предсердный натрийуретический пептид, лейкоцитарный индекс интоксикации и пресепсин [52].

Изучается также диагностическое значение лейкоцитарного индекса интоксикации, фактора некроза опухоли- α , интерлейкина-6 [69].

Пресепсин - маркер сепсиса, растворимый аминоконцевой фрагмент кластера дифференцировки (CD) маркерного белка CD14, высвобождается в кровотоки при активации моноцитов в настоящее время рассматривается в качестве маркера ранней диагностики НП_{ИВЛ} [8]. Так как пресепсин, в следствии его быстрого ответа на системное воспаление, является маркером сепсиса на

ранней стадии, было предложено рассмотреть его в качестве маркера ранней диагностики НП_{ИВЛ}, а также предиктора неблагоприятного прогноза у больных с внебольничной и НП [13,79,148].

Проведено ряд международных клинических исследований по определению тяжести состояния пациентов с внебольничной пневмонией и 30 дневной летальности по уровню пресепсина [65,141]. В исследовании Motoi Ugajin показано, что у пациентов, с внебольничной пневмонией уровень пресепсина при поступлении был значительно выше у в последствии умерших пациентов, чем у выживших. Также умеренно, но достоверно коррелировал с функцией почек пациентов, не был связан с этиологией пневмонии, и может быть применим в качестве предиктора 30-дневной смертности у больных с внебольничной пневмонией.

Вместе с тем диагностическая и прогностическая значимость пресепсина у пациентов с НП_{ИВЛ} окончательно не ясна и требует дальнейшего изучения. Проведен анализ изучения пресепсина в качестве диагностики и прогноза у пациентов с пневмонией (Таблица 1.3.1)

Существует данные международных и национальных клинических исследований по использованию пресепсина в качестве маркера и прогностической значимости у пациентов с НП_{ИВЛ} с и без сепсиса. В исследовании В.Н.Кохно и др. продемонстрировано повышение уровня пресепсина ранее падения индекса оксигенации и повышение оценки по шкале CPIS [9].

Также в исследовании Е.А.Титова и др., продемонстрирована диагностическая значимость определения тяжести состояния при НП_{ИВЛ} и сепсисе [20].

В исследовании Војан Јовановић и др. было показано, что у пациентов с множественными травмами на фоне ИВЛ в качестве маркера пневмонии и тяжести инфекционных осложнений, таких как сепсис и септический шок,

пресепсин может рассматриваться в качестве маркера пневмонии и определения прогностической значимости при сепсисе [114].

Таблица 1.3.1

Сравнение исследований прогностического и диагностического значения маркера пресепсина у пациентов с пневмонией

Клинические исследования, год	Исследуемый параметр	Пациенты, количество	Уровень пресепсина, пг/мл	Результаты исследований
Петров А.А., 2018	Чувствительность пресепсина, прокальцитонина, СРБ в ранней диагностике НП	30 пациентов	265 (150;372)	Низкая чувствительность прокальцитонина, пресепсина по сравнению с СРБ
Титова Е.А., А.Р.Эйрих, 2018	Пресепсин в диагностике и оценке тяжести сепсиса и тяжелей пневмонии	22 пациентов с пневмонией, 14 с сепсисом	362,6±76,29 пг/мл; 1125,3±240,59	Отсутствии прогностической ценности ПСП в определении летального исхода у больных с сепсисом. Уровень ПСП при тяжелой пневмонии и сепсисе имеет большую вариабельность.
Wu и др., 2015	Диагностика сепсиса	9 исследований	-	Применим в качестве ранней диагностики сепсиса.
Klouche и др., 2016	Диагностическое и прогностическое значение пресепсина при сепсисе и внебольничной пневмонии	144 пациентов	1209 (674–2195) – у пациентов с пневмонией; 1058 (510–2090) – у пациентов с сепсисом.	Полученные результаты демонстрируют возможность определения уровня пресепсина в качестве диагностики и определения прогноза пациентов с септическим шоком.
Ugajin и др., 2019	Оценка прогностического значения уровня пресепсина у пациентов с внебольничной пневмонией	172 пациента	539; 414–832)	Пресепсин может применяться в качестве оценки 30-дневной смертности

Ham, 2019	Song,	Оценка тяжести внебольничной пневмонии в ОРИТ	90 пациентов	382.5 (251,5–598,0); 655.0 (437,7–1160,2)	Пресепсин может применяться в качестве оценки тяжести пневмонии в ОРИТ
-----------	-------	---	--------------	---	--

Таким образом, в настоящее время количество исследований клинической значимости пресепсина в качестве раннего маркера развития нозокомиальной пневмонии без сепсиса ограничено и требует проведения дальнейших исследований.

1.4. Значение микробиологической диагностики при ведении пациентов с нозокомиальной пневмонией

Микробиологическая диагностика является значимым фактором при дальнейшем ведении пациентов с НП с целью оптимизации АБТ. Тем не менее у пациентов без проведения ИВЛ диагностическая значимость исследования мокроты ограничена: микроскопия окрашенных по Граму мазков и культуральное исследование, и очень высока вероятность выявления этиологически незначимых возбудителей.

В российских и международных клинических рекомендациях необходимым диагностическим исследованием является проведение пациентам с НП_{ИВЛ} до начала АБТ забора клинического материала из нижних отделов дыхательных путей (НОДП) с целью микробиологического исследования [6,73].

В диагностике НП определенное место занимает выявление вида возбудителя, его чувствительности к антибактериальным препаратам, минимальной подавляющей концентрации (МПК), а также генов антибиотикорезистентности. В современных рекомендациях немало важное место отводится проведению локального микробиологического мониторинга с целью оптимизации эмпирического выбора АБТ [16].

При выделении из мокроты микроорганизмов могут возникнуть сложности в правильной интерпретации результата исследования ввиду возможной контаминации условно-патогенной флорой ротоглотки. Необходимо проводить критическую оценку этиологической значимости выделенных микроорганизмов, с целью дифференциального определения контаминации микрофлорой, колонизирующей ротоглотку и верхние дыхательные пути у госпитализированных пациентов [6].

Такие возбудители, как *Streptococcus viridans*, *Enterococcus* spp., коагулазанегативные стафилококки, *Neisseria* spp., грибы рода *Candida*, не имеют этиологического значения у пациентов с НП без иммунодефицита [16].

Необходимо оценивать технику забора и пригодность образца мокроты до проведения культурального исследования: удовлетворительным считается качество мокроты при микроскопии окрашенного по Граму мазка с увеличением $\times 100$ в случае обнаружения более 25 нейтрофилов и менее 10 эпителиальных клеток в поле зрения (Таблица 1.4.1) [73].

Таблица 1.4.1

Пороговые значения, используемые для микробиологической диагностики нозокомиальной пневмонии образцов, полученных из нижних дыхательных путей

Техника взятия образцов	Значения
Ткань легких (образец, полученный при биопсии)	$>10^4$ КОЕ/г ткани
Бронхоскопически полученный образец	
БАЛ	$>10^4$ КОЕ/мл
«Защищенная» БАЛ	$>10^4$ КОЕ/мл
Образец, взятый «защищенной» щеткой	$>10^3$ КОЕ/мл
Небронхоскопически полученные образцы	
Небронхоскопически полученный БАЛ (ТА, ЭТА)	$>10^4$ КОЕ/мл
Небронхоскопически полученный образец, взятый «защищенной» щеткой	$>10^3$ КОЕ/мл

Помимо забора материала из НОДП в стандарты микробиологической диагностики входит исследование крови и, при наличии плеврита, плевральной жидкости [5,6].

Однако необходимо отметить, что чувствительность микробиологического исследования крови не превышает 25%. Микроорганизмы, выделенные из крови, следует рассматривать в качестве причинных возбудителей НП в том случае, когда определяется аналогичный микроорганизм в образцах из НОДП [32].

У пациентов с подозрением на НП_{ИВЛ} до назначения АБТ проводится забор крови и секрета из нижних дыхательных путей методом трахеальной аспирации (ТА), эндотрахеальной аспирации (ЭТА), бронхоскопического или не бронхоскопического бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) и взятие образца с помощью «защищенной» щетки (ЗЩ) для микробиологического исследования.

У забора методом ТА существуют некоторые недостатки, присущие свободно откашливаемой мокроте. Но ценность данного метода возрастает при совместном анализе данных микроскопии после окраски по Граму (наличие полиморфноядерных лейкоцитов, макрофагов, эпителиоцитов, микроорганизмов) и культурального исследования (рост микроорганизмов, которые присутствовали в мазке). Показано, что правильная интерпретация результатов микроскопии ТА приводит к рациональному назначению АБТ [6].

ЭТА характеризуется чувствительностью достигающей 38–82%, а специфичность метода не превышает 72–85%.

При исследовании образца, полученного при проведении БАЛ, можно судить о микробной обсемененности большого числа альвеол. Чувствительность и специфичность исследования образца БАЛ при титре микробных тел больше 10^4 КОЕ составляют 63–100 и 66–96% соответственно [73]. Метод взятия материала из бронхов с помощью ЗЩ предотвращает контаминацию микрофлорой верхних дыхательных путей, следовательно, диагностически значимым уровнем микробной обсемененности, разделяющим колонизацию и инфекцию, является титр $\geq 10^3$ КОЕ/мл.

Количественные и/или полуколичественные культуры, используя различные методы отбора проб, такие как бронхоскопический или не бронхоскопический БАЛ и взятие образца с помощью ЗЩ, одинаково эффективны для диагностики НП [64].

В настоящее время разработаны и применяются новые диагностические методы, такие как ПЦР-анализ и гибридизация бактерий «in situ», для ускорения выявления патогенов [32].

1.5. Современные рекомендации по антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии – рекомендации по выбору и существующие проблемы

Согласно национальным и международным рекомендациям для назначения эмпирической АБТ пациентов принято стратифицировать в зависимости от сроков развития НП, наличия риска развития НП, вызванной полирезистентными бактериями (Бетта-лактамазы расширенного спектра (БЛРС), метициллин-резистентного стафилококка (MRSA), карбапенемаза-продуценты) [6,31,72].

В рекомендациях Центра по Контролю и Профилактике заболеваний США «Контроль за микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью» приводится определение понятия бактерий с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ): микроорганизмы, преимущественно бактерии, устойчивые к одному или нескольким классам антимикробных препаратов [132].

Хотя названия некоторых штаммов с МЛУ описывают резистентность только к одному антибактериальному препарату (например, метициллин-резистентный золотистый стафилококк -MRSA, ванкомицин-резистентный энтерококк - VRE), эти патогены часто устойчивы к большинству доступных препаратов.

К самым часто встречающимся жизнеугрожающим инфекциям с множественной лекарственной устойчивостью относятся «ESKAPE»-патогены: *Enterococcus faecium*. К которому в последние годы растет резистентность к

ванкомицину; *Staphylococcus aureus* (MRSA); *Escherichia coli*, *K.pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* spp. продуцирующие карбапенемазы.

В большинстве случаев инфекции, вызванные возбудителями с МЛУ, имеют клинические проявления, сходные с инфекциями, вызванными чувствительными патогенами. Однако варианты лечения пациентов с этими инфекциями часто крайне ограничены. Например, до недавнего времени только ванкомицин обеспечивал эффективную терапию потенциально угрожающих жизни инфекций MRSA, а еще в 1990-х годах не существовало антимикробных препаратов для лечения инфекции, вызванной VRE. Хотя противомикробные препараты теперь доступны для лечения инфекций MRSA и VRE, в клинических изолятах появляется резистентность к каждому новому препарату [63,66,101,107,112,116,149].

Мы проанализировали представленные рекомендации американским торакальным обществом, Британским обществом по АБТ [102], канадским обществом реаниматологов [104], немецкие [81], а также рекомендации Paul-Ehrlich-Gesellschaft (Таблица 1.5.1).

В приводимых рекомендациях отличительными особенностями для американских является преимущественное использование данных локального микробиологического мониторинга, а также наличие факторов риска МЛУ, *Pseudomonas aeruginosae* и MRSA на чем основывается эмпирическое применение АБТ, рекомендации по использованию терапевтического лекарственного мониторинга таких АБП, как аминогликозиды, карбапенемы у тяжело больных пациентов [73]. Отличительными особенностями немецких рекомендаций Paul-Ehrlich-Gesellschaft выступает применение клинической шкалы оценки факторов риска наличия возбудителей с МЛУ [31].

Таблица 1.5.1

Сравнительная характеристика антибактериальной терапии по данным международных клинических рекомендаций

Рекомендации	Возбудители <i>St.pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>St. aureus</i> , грамотрицательные энтеробактерии, <i>Escherichia coli</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Enterobacter sp.</i> , <i>Proteus sp.</i> , <i>Serratia marcescens</i>	Выше перечисленные возбудители + патогены с МЛЮ: <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ESBL), <i>Acinetobacter sp.</i>	MRSA	<i>Legionella pneumophila</i>
	Раннее начало, без риска МЛЮ	Раннее начало, факторы риска МЛЮ	Позднее начало или риск МЛЮ	
Российские национальные рекомендации, 2018	ингибиторозащищенных аминопенициллинов (ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам), антистрептококковых цефалоспоринов III поколения (цефотаксим, цефтриаксон), фторхинолонов (моксифлоксацин, левофлоксацин) или карбапенема без антисинегнойной активности (эртапенем)	Карбапенем с антисинегнойной активностью (меропенем, имипенем, дорипенем) или ингибиторозащищенный бета-лактам с антисинегнойной активностью (цефоперазон/сульбактам, пиперациллин/тазобактам) плюс (при наличии факторов риска MRSA) линезолид или ванкомицин или телаванцин	Линезолид, Ванкомицин	Макролиды или фторхинолоны вместо АГ
Американское общество инфекционных заболеваний,	НП без ИВЛ		НП _{ИВЛ}	нет

Американское торакальное общество, 2016	без факторов риска MRSA	факторы риска MRSA	риск МЛУ	АБП с анти- MRSA активностью и	АБП с антисинегной ной активностью (В- лактамы)	АБП с антисинегн ойной активностью (не В- лактамы)	
	пиперациллин/ тазобактам, цефепим, левофлоксацин, имипенем, меропенем	пиперацилли н/тазобактам , цефепим, левофлоксац ин, ципрофло ксацин, имипенем, меропенем, азтреонам, в комбинации с ванкомицино м или линезолидом	пиперациллин/тазо бактам или цефепим/цефтазид им или левофлоксацин/цип рофлоксацин или имипенем/меропен ем или амикацин/гентамиц ин/тобрамицин или азтреонам в комбинации с ванкомицином или линезолидом	ванкомицин, линезолид	пиперациллин /тазобактам или цефепим/цефт азидим или имипенем/мер опенем или азтреонам	ципрофлоксацин/лево флоксацин или амикацин/г ентамицин/ тобрамицин или колистин/п олимиксин В	
Британское общество антибактериальны х химиотерапевтов	Амоксициллин/клавуланат или цефуросим (2 поколение)		Цефотаксим или Цефтриаксон или ФХ или Пиперациллин/тазобактам	В зависимости от локального микробиологического мониторинга и их чувствительности к антибактериальным препаратам		Линезолид , Ванкомици н	Макролиды или фторхиноло ны вместо АГ

Немецкие рекомендации по лечению НП	4 п ЦС или аминопенициллины/ингибиторы Бетта- лактомаз или Эртапенем или ФХ		Пиперациллин/тазобактам или имипенем, меропенем или ЦС 4 п + аминогликозиды или ФХ	
PEG (по шкале CPR (clinical patient risk score -	0-2 балла		3-5 баллов	
Шкала клинической оценки факторов риска) [Bodmann, Grabein, e.V., 2014]	Цефтриаксон, Цефотаксим (3 п), ФХ или ампициллин/сульбактам, амоксициллин/клавуланат или Эртапенем	Цефепим (4 п) или дорипенем, имепенем, меропенем или Пиперациллин/тазобактам	Линезолид , Ванкомицин	Макролиды или фторхинолоны вместо АГ

Учитывая, что в качестве эмпирической АБТ при развитии поздней НП, с факторами риска наличия полирезистентных бактерий, препаратами выбора являются карбапенемы, было проанализировано ряд клинических исследований.

В проспективном двойном-слепом рандомизированном исследовании сравнивали 2 группы: фиксированный 7-дневный курс дорипенема (в/в инфузия в течение 4 ч 1 г каждые 8 часов) и 10-дневный курс имипенема/циластатина (в/в инфузия в течение 1 ч каждые 8 часов). У пациентов с микробиологически подтвержденной поздней НП, в конце проводимого лечения демонстрировался низкий процент выздоровления в обеих группах соответственно (45,5% и 56,8%). Также в группе дорипенема отмечался более низкий клинический эффект у пациентов с НП_{ИВЛ}, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* (41,2% и 60% соответственно) и недостоверно более высокие показатели клинической неэффективности и смертности [82].

Схожие результаты отмечены в мультицентровом контролируемом параллельном рандомизированном исследовании пациентов с НП_{ИВЛ}, где сравнивалась эффективность 7-14 дневного курса дорипенема (500мг каждые 8 ч) и имипенема/циластатина (0.5-1 г каждые 6 ч): эффективность составила 59,0% и 57,8% соответственно. Отмечена более высокая чувствительность у пациентов с *Pseudomonas aeruginosa* 80,0% к дорипенему и 42,9% к имипенему (P не достоверно) [39].

Наконец, в мета-анализе четырех исследований III фазы Дорипенема выявлено, что клинический успех у пациентов с доказанной нозокомиальной пневмонией/НП_{ИВЛ}, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* составил 59,6% для дорипенема против 32,8% для сравниваемого лечения ($p < 0,05$) [70].

Терапевтические возможности ограничены также для грамотрицательных БЛРС-продуцентов: штаммы *A. baumannii* устойчивы ко всем противомикробным препаратам, за исключением карбапенемов [56,86,88,142], в то время как *Stenotrophomonas sp.* обладает природной устойчивостью ко многим группам антибактериальных препаратов [43].

В связи с высокой частотой развития инфекции, вызванной микроорганизмами с МЛУ, увеличиваются затраты, продолжительность пребывания в стационаре, смертность пациентов [25,42,134,137]. Исследования показали, что развитие нозокомиальной инфекции, вызванной *Klebsiella pneumoniae* БЛРС-продуцентами, а также появление устойчивости у *Enterobacter spp.* к цефалоспорином третьего поколения, ведет к высокому уровню летальности и затратам [128].

Согласно проведенным исследованиям, устойчивость к ванкомицину является независимым предиктором смерти от энтерококковой бактериемии [49,131]. Кроме того, инфекция, обусловленная VRE, связана с высоким уровнем смертности, длительностью госпитализации, длительностью пребывания в условиях интенсивной терапии, а также затратами [35].

Основываясь на данных CDC, рост нозокомиальной инфекции, вызванной возбудителями с МЛУ, все чаще является основной угрозой для общественного здравоохранения, и обходится системе здравоохранения Соединенных Штатов приблизительно в 3,2 миллиарда долларов в год с ростом смертности.

Вышеупомянутые исследования включали пациентов с типичными признаками для пациентов с НП, с точки зрения возраста, основного заболеваний, и тяжести состояния. Также исследовалась популяция, инфицированная типичными представителями нозокомиальных патогенов вызывающими НП и НП_{ивл}. Недостатками данных исследований можно назвать не четкие данные по частоте клинического ответа у пациентов с НП, вызванной возбудителями с МЛУ.

Несмотря на улучшение методов диагностики и применение антимикробных препаратов с широким спектром действия, в настоящее время тактика ведения пациентов с НП не способствует существенному снижению летальности, а в большинстве случаев приводит к росту резистентности патогенных мульти- и панрезистентных штаммов [105].

Ряд исследований Chiurazzi и Falcone приводят данные об увеличении уровня смертности при развитии НП_{ИВЛ} до 76% при наличии возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью [41,54,102].

Согласно результатам клинических исследований клинический эффект от начальной проводимой терапии у тяжело больных пациентов остается низким (<60 %), а процент рецидива НП и рост полирезистентных возбудителей – высоким, несмотря на назначение антибиотиков широкого спектра действия.

В условиях растущей распространенности НП_{ИВЛ}, вызванной грамотрицательными бактериями с МЛУ, чрезвычайно важно применение стратегии оптимальной АБТ (к примеру, раннее и адекватное назначение антимикробной терапии, терапевтический лекарственный мониторинг) с целью оптимизации эффективности при одновременной минимизации появления в дальнейшем устойчивости к антибиотикам.

1.6. Критерии эффективности терапии

Среди достоверных показателей исхода лечения следует отметить: уровень смертности, длительность ИВЛ, длительность пребывания в условиях ОРИТ и стационара, рецидив пневмонии.

Летальность

Летальность является, возможно, оптимальным показателем исхода лечения для оценки эффективности АБТ в ОРИТ, так как отсутствует субъективность оценки и показатель прост в измерении. Однако летальность не может зависеть исключительно от самой пневмонии, есть и другие факторы, такие как возраст, сопутствующие заболевания и диагноз, послуживший причиной поступления в ОРИТ. Если бы летальность оценивалась изолированно, например, без оценки применения антибактериальных препаратов или рецидива пневмонии, это могло бы привести к отрицательным результатам исследований. И, наконец, если летальность использовать в качестве надежной конечной точки, временной

промежуток, при котором этот результат должен быть измерен также является предметом дискуссий: на 14 дней, 28 дней или 90 дней [84]?

Длительность искусственной вентиляции легких и пребывания в ОРИТ или сроки госпитализации

Длительность ИВЛ и пребывания в ОРИТ или сроки госпитализации также легко измерить, а также показатели коррелируют с уровнем летальности. Однако в некоторых случаях предпочтительным может оказаться измерение «свободных от ИВЛ дней», поскольку учитывается продолжительность (механической вентиляции и длительность госпитализации/пребывания в ОРИТ) и смертность. Эти конечные точки являются более точными и более достижимы в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ).

Тем не менее, как и в отношении смертности, они не зависят от одного вмешательства или лечения, и связаны с различными неконтролируемыми факторами. Например, у пациента с пневмонией длительность ИВЛ (или свободных дней от искусственной вентиляции легких) не только связана с реконвалесценцией, но и с другими факторами, искажающими результаты, такими как предыдущая продолжительность ИВЛ, основное заболевание, опыт реанимационной бригады, и протокол отлучения от ИВЛ, используемый в конкретном отделении интенсивной терапии.

Повторная пневмония/Рецидив

Наличие рецидива пневмонии может быть надежным показателем результата лечения. При отсутствии золотого стандарта диагностики НП, использование данных параметров может привести к ложным результатам в оценке АБТ. Оценка рецидива возникновения НП может быть как недооценена, так и переоценена, в зависимости от используемых критериев взятых исследователями [40]. На данный момент в некоторых ОРИТ фиксируется нулевой показатель $НП_{ИВЛ}$, что вероятно, связано с отсутствием постановки диагноза $НП_{ИВЛ}$: госпитализированные в ОРИТ пациенты могут получать антибиотики на вентилятор-ассоциированные осложнения, в том числе

трахеобронхит, а также "классическую" НП_{ИВЛ} [50]. В отсутствие реального консенсуса по определению пневмонии, данный показатель не может в настоящее время быть пригодным для использования в качестве конечной точки.

Так как приведенные выше "достоверные" параметры исхода лечения могут быть труднодостижимы в РКИ, некоторые исследователи разработали другие конечные точки. При исследовании пневмонии широко используются два дополнительных параметра: клиническое выздоровление и микробиологическая эрадикация. Достоинства данных конечных точек мы можем наблюдать в нескольких исследованиях пневмонии [27,39,149].

Тем не менее, существуют некоторые ограничения использования конечных точек, основанных на клиническом выздоровлении: во-первых, критерии реконвалесценции могут варьировать в разных исследованиях. Во-вторых, само определение может быть расплывчатым или, по крайней мере, носить субъективный характер [82]. В-третьих, данная конечная точка может быть оценена не у всех пациентов. Микробиологическое выздоровление, как правило, определяется как отсутствие или снижение количества колониеобразующих единиц причинного патогена при последующем взятии образца, что не является обязательным для всех пациентов [39].

Другим примером является клиническое выздоровление, которое не может быть оценено у пациентов, не доживших до момента анализа. Объединение показателей летальности с показателем клинического выздоровления может, отчасти, преодолеть это ограничение. Там также может не быть никакой связи между этими конечными точками и надежными параметрами, такими как смертность. В качестве примера, можно привести исследование Zephyr (ванкомицин против линезолида при НП_{ИВЛ}, вызванной метициллин-устойчивым *Staphylococcus aureus*), пациенты, получавшие линезолид, имели статистически более высокие показатели клинической и микробиологической эффективности лечения, по сравнению с группой, получающей ванкомицин, однако их 60-дневный уровень летальности не различался [149].

Шкалы оценки результатов лечения

Бальная шкала оценки риска такая как, шкала SOFA, используется в качестве оценки параметров результата лечения [143], но поскольку она в основном связана с сепсисом или органной дисфункцией, а не сосредоточена исключительно на легочной инфекции, она, как правило, используются только в качестве вторичных конечных точек.

Шкала CPIS обладает чувствительностью 65%, специфичностью 64%, считается, что ее следует применять в диагностике пневмонии на фоне ИВЛ: у пациентов с суммарным баллом по шкале CPIS 6 баллов и более можно предположить наличие НП.

Шкала CPIS охватывает клинические, микробиологические и рентгенологические результаты [114]. Хотя первоначально данная шкала была разработана для диагностики пневмонии, она также успешно используется в качестве оценки эффективности АБТ [77].

Несмотря на то, что ее надежность не бесспорна, результаты исследований свидетельствуют о ее корреляции с клиническим течением пневмонии [45,93,97,127]. Первоначальное определение шкалы CPIS включало пять переменных [115], впоследствии исследователи модифицировали шкалу, главным образом, на основе первых пяти переменных [45,93,97,127,133].

Поскольку шкала CPIS учитывает клинические, микробиологические и рентгенологические данные, применение ее в качестве оценки результатов лечения может рассматриваться для определения эффективности АБТ. Также данная шкала может отражать клиническое течение пневмонии.

Тем не менее, существуют ограничения по использованию шкалы CPIS: во-первых, оценка может зависеть от одного параметра, и поэтому результат может и не быть связан с исходом пневмонии. Например, пациент с НП_{ИВЛ} и начальными 7 баллами по CPIS может иметь их увеличение через 5 или 7 дней лечения вследствие развития ателектаза (что приводит к снижению уровня оксигенации), а

затем вернуться к исходному значению. Такие осложнения следует учитывать при выборе CPIS в качестве отсечки и для дня оценки конечных точек.

CPIS была первоначально разработана, чтобы диагностировать пневмонию с порогом 6 баллов и более [115]. Показано, что у пациентов с благоприятным исходом, суммарный балл уменьшается с течением времени [93]. Тем не менее, клиническое увеличение на 1-2 балла у данного пациента в определенный день может быть нечетким, и высокий балл не всегда может свидетельствовать о неэффективности лечения. Последнее ограничение шкалы CPIS основано на литературных данных, которые показывают, что разрешение инфекционных параметров (количество лейкоцитов, температура, PaO_2/FiO_2 , посев секрета трахеи) может быть идентичным при сравнении пациентов с или без рецидива инфекции [48]. Остается неясным, как именно следует использовать CPIS в качестве оценки эффективности терапии.

Также КТ применяется в качестве оценки эффективности проводимой АБТ, а также динамический рентген-контроль: появление в ранние сроки свежих фокусов уплотнения легочной ткани, даже выраженных в минимальной степени, может свидетельствовать о прогрессировании заболевания и недостаточной эффективности проводимой АБТ. В более поздние сроки течения НП длительное сохранение имеющихся изменений, увеличение их инфильтрации, нечеткость 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 может свидетельствовать о недостаточной эффективности проводимой терапии.

Об эффективности лечения говорит обособление фокусов инфильтрации, их подчеркнутые контуры, даже при сохранении их размеров. Также отмечено, что такие изменения как появление полостей распада в ранее определявшихся фокусах воспалительной инфильтрации при отсутствии изменения их размеров говорит о естественном отражении патоморфологических изменений, которое

может быть обусловлено характером флоры, и не следует расценивать как проявление прогрессирования заболевания.

1.7. Причины низкой эффективности антибактериальной терапии у пациентов с НП

Множество факторов может способствовать недостаточно эффективному лечению критически больных пациентов с НП, такие как неадекватность стартовой терапии, в том числе способствующая появлению микроорганизмов с МЛУ, а также сложность адекватного дозирования парентеральных антибиотиков у пациентов в критическом состоянии с полиорганной недостаточностью.

Назначение неадекватного лечения (например, неправильного АБП, дозы и/или продолжительности терапии) является основной причиной не достижения положительных результатов в лечении тяжелых пациентов. Тем не менее, выбор соответствующего АБП (т.е. препарата, который обеспечивает перекрытие всего спектра потенциальных патогенов в момент диагностики клинической НП) не гарантирует, что выбранная схема будет адекватной (т.е. достаточной для обеспечения терапевтической концентрации в легких).

У тяжело больного пациента существует целый ряд физиологических изменений, которые могут привести к изменению фармакокинетических показателей, таких как: изменение скорости клубочковой фильтрации, увеличение объема распределения (особенно у пациентов с сопутствующим септическим состоянием/септическим шоком), снижение тканевой концентрации (т.е. бронхолегочной к жидкости эпителиальной выстилки [ELF]), а также повышение устойчивости при потере антимикробной активности [121,122]. Все эти факторы, а также потенциал лекарственных взаимодействий у пациентов, получающих политерапию, могут негативно влиять на результаты проводимого лечения.

Своевременно назначенная стартовая адекватная АБТ является одним из важнейших компонентов в достижении клинического эффекта у критически

больных пациентов с пневмонией. Несвоевременно начатое лечение (например, позднее 24 часов от постановки клинического диагноза) ассоциировано с худшими результатами [92]. В проведенном исследовании продемонстрировано, что пациенты со своевременно начатой стартовой адекватной терапией с момента постановки диагноза НП_{ИВЛ}, оценивая состояние пациентов по шкале CPIS, имели значительно более низкую смертность (29,2%) по сравнению с пациентами, которым было назначено несоответствующее лечение (75,0%) или адекватное лечение с опозданием (58,3%).

Тяжелое течение пневмонии у пациентов в ОРИТ может приводить к развитию сепсиса или септического шока. Сепсис-индуцированные изменения увеличивают клиренс АБП (в связи с увеличением почечной преднагрузки и капиллярной проницаемости) или снижают (вследствие вторичной полиорганной недостаточности, включая почечную и/или печеночную недостаточность) [122]. Пропускающие капилляры с или без измененным связыванием белка могут привести к более низкой, чем требуется, концентрации антибиотиков в крови и тканях с типично низкими объемами распределения (пенициллины, цефалоспорины, карбапенемы и аминогликозиды).

Внутривенные бета-лактамы, такие как карбапенемы, ингибитор-защищенные пенициллины и цефалоспорины, в настоящее время являются основными препаратами для лечения пациентов с НП, благодаря их активности в отношении широкого спектра грамположительных и грамотрицательных аэробных бактерий, включая *P.aeruginosa* и *Enterobacteriaceae* [29]. Для этих препаратов ПФК (время, за которое концентрация несвязанного биоактивного препарата достигает минимальной подавляющей концентрации (МПК) для любого данного патогена [$fT > \text{МПК}$]) является предиктором микробиологического эффекта у пациентов с НП_{ИВЛ} [44,99].

Исследование Roberts показало, что стандартный бета-лактамы антибиотик не достигает терапевтической концентрации (например, концентрации свободного антибиотика выше МПК возбудителя на 50% интервала

дозирования в 16% случаев оценки 248 критически больных пациентов в отделении интенсивной терапии [122]. Также у данных пациентов с недостаточными параметрами фармакокинетики (ФК)/фармакодинамики (ФД) бета-лактамов было на 32% меньше шансов для достижения положительного клинического ответа.

Согласно исследованию Parker и др. наблюдается значительное изменение фармакокинетики внутривенного фосфомицина, эффективного в качестве лечения НП_{ИВЛ}, вызванной патогенами с МЛУ, у пациентов в критическом состоянии, в следствие изменений почечной функции, наблюдаемой в гетерогенной группе пациентов [110].

Также было показано, что у пациентов с ожирением изменяется ФК/ФД бета-лактамов при критическом состоянии [68]. Значительная изменчивость в сывороточной концентрации бета-лактамов (ниже стандартных режимов цефтазидим или цефепим, пиперациллина / тазобактама или меропенем) может наблюдаться у пациентов с ожирением (ИМТ 30 кг/м²), которая приводит к недостаточному ее уровню в сыворотке (у 32% больных) или чрезмерному, потенциально, токсичному уровню в сыворотке крови (у 25% больных). Что, несомненно, является значимым фактором для оптимизации антибиотикотерапии у пациентов с ожирением в условиях интенсивной терапии.

Патофизиологические изменения у пациентов в критическом состоянии, в сочетании с более низкими, чем требуется, сывороточными и тканевыми уровнями препарата, могут частично объяснить низкий клинический процент успеха, часто наблюдаемый у пациентов с пневмонией в ОРИТ. Следовательно, настоятельно рекомендуется проведение терапевтического лекарственного мониторинга парентеральных антибиотиков, таких как бета-лактамы и аминогликозиды, а именно, амикацина, гентамицина.

1.8. Ингаляционное применение антибактериальных препаратов у пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей

Для оптимизации ведения пациентов с НП продолжают разрабатывать различные подходы: новые АБП, способы их доставки [96,152], а также ЛС, в качестве альтернативы антимикробным препаратам (АМП) [58,91,118].

В последние годы зарегистрированы новые АБП для лечения НП, вызванной полирезистентными грамотрицательными микроорганизмами в качестве альтернативы карбапенемам: цефтазидим/авибактам, цефтолозан/тазобактам, а также с анти-MRSA активностью- цефтаролин. У данных АБП есть ряд преимуществ: активность препаратов в отношении возбудителей, продуцирующих БЛРС, и карбапенеморезистентных энтеробактерий; эквивалентную карбапенемам эффективность инфекций, вызванных резистентными к цефтазидиму штаммами *Enterobacterales* и *P. aeruginosa*.

Однако их существенная стоимость не позволяет рутинное применение в стационарных условиях.

Так как проблемы использования АМП связаны не только с ростом возбудителей с МЛУ, но и с низкой пенетрацией АБП в легочную ткань в зоне пневмонической инфильтрации, а также высокой их токсичностью (в первую очередь, нефротоксичностью), следующим способом оптимизации ведения пациентов с НП стали изучать ингаляционное применение АМП.

История исследования ингаляционного способа введения АМП начитается со второй половины 20 века. В 1997 году зарегистрирована лекарственная форма тобрамицина для лечения больных с муковисцидозом при наличии инфицирования синегнойной палочкой. В настоящее время в мире зарегистрировано несколько лекарственных форм для ингаляционного применения: тобрамицин, колистиметат, тиамфеникол.

В 2017 году появляются данные об ингаляционном пути введения таких АМП, как амикацин, проводились исследования ингаляционной формы

липосомального амикацина с положительным эффектом, для лечения нетуберкулезного легочного микобактериоза, резистентного к проводимой терапии, одобрен в 2018 году Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов [55]. В России не зарегистрирован.

В рекомендациях для ингаляционного применения через небулайзер на фоне самостоятельного дыхания пациента (вне аппарата ИВЛ) применяются только тобрамицин и колистематат натрия.

На сегодняшний день существуют исследования по ингаляционному введению АБП у пациентов с НП_{ИВЛ}. Моноцентровое ретроспективное сравнительное исследование Кузовлева А.Н. и др. при клинической неэффективности стартового режима АБТ ПН_{ИВЛ}, вызванной возбудителями с МЛУ, присоединение ингаляционной терапии 300 мг тобрамицина 2 раза в сутки через VM-небулайзер к системной терапии приводит к увеличению частоты разрешения пневмонии (84 vs 52% по сравнению с системной АБТ), сокращению длительности ИВЛ на 3 суток, а также более частой эрадикации возбудителя (72 vs 48%) [10].

Для тиамфеникола зарегистрированы показания к применению при развитии пневмонии внебольничной этиологии, так как действие препарата распространяется на *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella spp.*, *Neisseria* и некоторых анаэробных бактерий.

Аминогликозиды при парентеральном применении обладают пенетрирующей активностью менее 30% в легочную ткань и высокой нефротоксичностью (более 25%), что способствует достижению адекватных концентраций препарата в плазме крови, но при этом не достигает адекватной концентрации препарата в легочной ткани, таким образом не преодолевая резистентность возбудителей. Результаты исследования Luyt и др. показали, что ингаляционное введение тобрамицина и амикацина позволяет избежать нефротоксичных концентраций в плазме крови и способствует преодолению резистентности [96].

Процесс снижения чувствительности микроорганизма к АМП сопровождается увеличением МПК: при повышении МПК микроорганизма для достижения клинического эффекта необходимо увеличение концентрации АМП в крови (в очаге инфекции). Ингаляционное введение АМП может способствовать увеличению доставки препарата к очагу инфекции и достижению высокой пенетрации АМП в легочную ткань в зоне пневмонической инфильтрации:

- лекарственная форма для ингаляционного введения
- способы «ингаляционной» доставки лекарственного препарата
- фармакокинетика лекарственного препарата при ингаляционном введении (абсорбция, метаболизм, элиминация).

Для получения максимального эффекта применения ингаляционного введения АМП необходимо использовать адекватные способы доставки лекарственного препарата. Применяются несколько типов небулайзеров: струйные (Jet Nebulizers, JN), ингаляторы отмеренной дозы (Pressurized Metered Dose Inhaler, pMDI), ингалятор сухого порошка (Dry Powder Inhaler, DPI), ультразвуковой (Ultrasonic Nebulizer, UN), а также небулайзер с вибрирующей пористой мембраной (Vibrating Mesh Nebulizer, VMN) и его разновидности (Pulmonary Drug Delivery System, PDDS).

В зависимости от типа небулайзера концентрация препарата в легочной ткани может варьировать и различаться в 5-10 раз [51].

Если разложить небулайзеры по характеристикам иерархия будет выглядеть следующим образом: струйные небулайзеры (т.к. в легочной ткани создается наименьшая концентрация препарата, концентрация амикацина в мокроте и доставленная доза в легкие в 5 и более раз меньше при использовании струйного небулайзера по сравнению с VMN и PDDS), небулайзеры ультразвуковые (UN) и с вибрирующей пористой мембраной (VMN).

Небулайзер с вибрирующей пористой мембраной, по-видимому, эффективнее по сравнению с ультразвуковыми устройствами из-за меньшего

остаточного объема и потому, что температура лекарства значительно не возрастает во время ингаляции.

В клинических исследованиях применения ингаляционных форм тобрамицина и амикацина через VM-небулайзер (с соблюдением всех рекомендаций по проведению небулайзерной терапии) у пациентов с НП, вызванной возбудителями с МЛУ, продемонстрирована высокая клиническая и микробиологическая эффективность терапии, достижение высоких концентраций антибиотика в легочной ткани, преодолевающих резистентность к терапии *in vitro*, при отсутствии нефротоксичности [51].

Остается открытым вопрос об ингаляционной терапии при лечении пациентов с НП, в том числе на ИВЛ. Возможности ингаляционной АБТ являются предметом дискуссии международных и национальных рекомендациях (Таблица 1.8.1).

Клиническая эффективность и безопасность применения ингаляционной терапии зависит от показаний к применению, лекарственной формы и способа её доставки.

Клинические исследования свидетельствуют о невысокой эффективности ингаляционных АМП в режиме монотерапии при НП_{ИВЛ}, несмотря на теоретические преимущества данного метода [16].

Для оптимизации процедуры ингаляционного применения АБТ необходимы проспективные клинические исследования (профилактика и лечение).

Ингаляционное применение амикацина с позиции экспертов

Рекомендации	Предписания
Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации (2-е издание) 2016 г. [6]	В данных рекомендациях для ингаляционного применения через небулайзер на фоне самостоятельного дыхания пациента (вне аппарата ИВЛ) разрешены только тобрамицин (300мг х 2 раза в сутки) и колистиметат натрия (2–3 млн МЕ (160–240 мг) 2 раза в сутки), амикацин (400 – 500 мг х 2 раза в сутки)
Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии при оказании стационарной медицинской помощи). Российские клинические рекомендации, 2018 г.	Обоснованными являются рекомендации о целесообразности комбинированного применения ингаляционного тобрамицина или полимиксина с парентеральными АМП при лечении НП _{ИВЛ} , вызванной грамотрицательными микроорганизмами с МЛУ. Ингаляционные АМП в режиме монотерапии могут быть рекомендованы либо в случае ВТБ или при долечивании разрешающейся НП _{ИВЛ} с целью эрадикации из трахеи полирезистентных возбудителей.
Рекомендации Американского торакального общества/Американского общества инфекционных болезней [70]	Пациентам с НП _{ИВЛ} , ассоциированной с карбапенем-резистентным патогенами (чувствительными только к полимиксинам), рекомендовано внутривенное введение полимиксина или колистина (1В) в комбинации с ингаляционным введением колистина (2вС). Пациентам с НП _{ИВЛ} вызванной возбудителями, чувствительными к аминогликозидами рекомендовано комбинированное парентеральное и ингаляционное применение.

Заключение

Таким образом, высокая частота развития НП, высокий уровень летальности, рост микроорганизмов с множественной лекарственной устойчивостью и потребность в оптимизации ведения данной группы пациентов определили цель нашего исследования.

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Организация исследования

Работа, включая лабораторно-инструментальные методы исследования, проводилась на кафедре клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней лечебного факультета на базе Университетской клинической больницы (УКБ) №1 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Дизайн исследования был одобрен локальным комитетом по этике ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), протокол № 04-16, дата 13.04.16г.

Научно-исследовательская работа выполнялась в два этапа:

1. ретроспективное исследование - по базе данных историй болезней пациентов, госпитализированных в стационар с 2015-2016 гг.,
2. проспективное исследование параметров фармакокинетики амикацина при ингаляционном применении в группе пациентов с нозокомиальной пневмонией, связанной с проведением искусственной вентиляции легких.

2.2. Организация ретроспективного исследования

Первым этапом был проведен ретроспективный анализ базы данных историй болезней пациентов (ф.003-у), находившихся на лечении в УКБ №1 Первый МГМУ им. И.М. Сеченова в период с сентября 2015 г по декабрь 2016 года. Всего было рассмотрено 700 историй болезней пациентов, госпитализированных в многопрофильный стационар за данный период (540 пациентов хирургического профиля и 160 терапевтического), из них мужчин – 412 (59%), женщин - 288(41%). Средний возраст пациентов составил $57,4 \pm 12,5$ SD года; у мужчин - $57,8 \pm 12,1$ SD года; у женщин - $56,9 \pm 11,8$ SD года. Пациенты анализировались по наличию коморбидного состояния и влияния его на риск развития НП.

Для дальнейшего анализа были отобраны 120 случаев НП. Диагноз НП был верифицирован в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями [6,124].

Для сбора данных и последующего анализа была разработана индивидуальная регистрационная карта (Приложение 1), в которую вносили параметры:

- демографические показатели (возраст, пол), вес, рост, расчетный индекс массы тела (ИМТ, кг/м^2) по Кетле,
- тяжесть состояния (наличие дыхательной недостаточности, потребовавшей респираторной поддержки, длительность ИВЛ, развитие других инфекционных и неинфекционных осложнений),
- шкалы CPIS, APACHE II, SAPS II,
- лабораторные данные (лейкоциты, креатинин крови, пресепсин),
- результаты инструментальных исследований (рентгенографию органов грудной клетки, компьютерную томографию),
- результаты микробиологических исследований,
- проводимую системную антибактериальную терапию,
- риск наличия патогенов с множественной антибактериальной устойчивостью в соответствии с программой СКАТ,
- госпитальные данные (профиль отделения, исход лечения, длительность госпитализации).

2.2.1. Характеристика пациентов, включенных в ретроспективное исследование

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 ±13,9 года. Клинико-демографические данные, характер хирургического вмешательства и т.д. в группах представлены в Таблица 2.2.1.

Таблица 2.2.1

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

Параметры	Мужчины, 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-value<0,05, тест Фишера).

У большинства пациентов развитию нозокомиальной пневмонии предшествовало оперативное вмешательство. Данные по профилю хирургических вмешательств у пациентов с НП представлены в таблице 2.2.2.

У большинства пациентов развитие НП было отмечено после плановых оперативных торакоабдоминальных вмешательств - 67 случаев (55,8%).

По риску наличия резистентных возбудителей пациенты были стратифицированы в соответствии с Национальными рекомендациями [23]:

I тип - отсутствие предыдущей госпитализации за 6 месяцев, приема антибиотиков за последние 90 дней, пациенты без сопутствующей патологии;

II тип - предыдущая госпитализация, прием антибиотиков в течение 90 дней, сопутствующая патология;

III тип – длительная госпитализация, предшествующая антибактериальная терапия, тяжелое течение основного заболевания;

IV тип – пациенты III типа с лихорадкой, отсутствием эффекта от адекватной АБТ, распространенная колонизация *Candida spp*, наличие факторов риска развития инвазивного кандидоза.

Таблица 2.2.2

Область (профиль) хирургического вмешательства у пациентов с нозокомиальной пневмонией, включенных в ретроспективное исследование

Область (профиль) хирургического вмешательства	Всего, n(%)	Мужчины, 63(%)	Женщины, 57(%)
Торакоабдоминальная (онко) хирургия	35(29,2)	18(28,6)	17(29,8)
Кардиохирургия	32(26,7)	17(27,0)	15(26,3)
Отделение хирургии инфекций	14(11,7)	9(14,3)	5(8,7)
Хирургия сосудов	10(8,3)	8(12,7)	2(3,5)
Пластическая и реконструктивная хирургия	4(3,3)	2(3,2)	2(3,6)
Торакальная хирургия	3(2,5)	3(4,8)	0(0,0)
Урологическая хирургия	2(1,7)	1(1,6)	1(1,7)
Травматология	1(0,8)	1(1,6)	0(0,0)

2.2.2. Диагностическое и прогностическое значение пресепсина у больных с нозокомиальной инфекцией дыхательных путей

В рамках ретроспективного анализа данных были отобраны истории болезней 63 пациентов (49 мужчин и 14 женщин; средний возраст $62,1 \pm 7,2$ лет) с признаками ИНДП и в комбинации с инфекцией области хирургического вмешательства (ИОХВ), которым были проведены диагностические исследования уровня пресепсина крови.

Критерии включения больных:

- проводилось определение уровня пресепсина в первые двое суток с момента развития инфекционных осложнений,
- предшествующее оперативное вмешательство (2-8 сутки),
- клинические признаки инфекции дыхательных путей (трахеобронхит / НП) и в области хирургического вмешательства.

На основании данных отобранных историй болезней были проанализированы следующие показатели:

- демографические показатели (пол, возраст),
- уровень пресепсина,
- тяжесть состояния, характер оперативного вмешательства, наличие инфекционных осложнений,
- соответствие клиническим критериям сепсиса,
- длительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ),
- лабораторные данные, в том числе уровень креатинина и расчетный клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голта,
- данные микробиологических исследований.

В зависимости от наличия клинико-лабораторных критериев сепсиса были сформированы две группы пациентов. Были использованы критерии сепсиса в соответствии с клиническими рекомендациями [19]: подозреваемая или документированная инфекция в сочетании с остро возникшей органной дисфункцией, развитие которой подтверждается шкалой SOFA (2 или более балла) или шкалой Quick (Экспресс) SOFA (2 балла и более): наличие ЧД ≥ 22 ; изменения ментального статуса; АД сист ≤ 100 мм рт. ст..

Группа с клиническими и лабораторными критериями сепсиса составила 30 пациентов: из них 14 больным было необходимо проведение ИВЛ. Группа без сепсиса включала 33 пациента: из них 10 пациентам было необходимо проведение ИВЛ.

Пациенты с установленным диагнозом сепсиса получали терапию согласно международным и национальным клиническим рекомендациям и локальному протоколу ведения больных с сепсисом [17,120].

Исследование пресепсина крови были проведены в лаборатории экспресс-диагностики УКБ №1 методом иммунохемилюминесцентного анализа (автоматический анализатор PATH FASTLSI Medience Corporation).

Интерпретация результатов исследований пресепсина проводилась в соответствии с технической документацией теста:

<200 пг/мл – сепсис может быть исключен;

>300 пг/мл – системная инфекция (сепсис) возможна;

>500 пг/мл – умеренный риск развития системной инфекции (тяжелый сепсис);

>1000 пг/мл – высокий риск развития системной инфекции (тяжелый сепсис/септический шок) [2,24].

Диагностическое значение уровня пресепсина у больных с различной локализацией инфекции оценивали с помощью ROC (Receiver Operating Characteristic) анализа площади под кривой.

Также анализировали прогностическое значение уровня пресепсина в зависимости от исхода лечения и уровня пресепсина у пациентов с ИНДП с помощью ROC анализа. Для определения диагностического значения модели использовали следующие значения: 50-60 – неудовлетворительное, 60-70 – среднее, 70-80 – хорошее, 80-90 – очень хорошее, 90-100 – отличное [61].

2.3. Организация проспективного исследования

Всего в проспективное исследование было включено 37 пациентов с наличием критериев НП_{ИВЛ} в соответствии с Российскими национальными рекомендациями «Нозокомиальная пневмония у взрослых» [6].

Дизайн проспективного исследования представлен на Рисунке 2.3.1.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет,
- клинические и лабораторно-инструментальные признаки нозокомиальной пневмонии, связанной с проведением ИВЛ,
- отсутствие признаков инфекции легких на момент оперативного вмешательства,

Критерии невключения:

- беременные женщины, кормление грудью,
- аллергические реакции на аминогликозиды в анамнезе.

Критерии исключения из исследования:

- развитие аллергической реакции на ингаляционное применение амикацина,
- результаты микробиологических исследований респираторного образца , полученные на 2 сутки (выделение грамположительных возбудителей).

Всем больным проводилось комплексное клинико-инструментальное обследование, включающее оценку физиологического состояния пациентов по шкалам:

- CPIS - шкала оценки клинической легочной инфекции - для оценки динамики проводимой терапии [109];
- APACHE II - оценка острых и хронических функциональных изменений [80];
- SAPS II - упрощенная шкала оценки острых функциональных изменений [59].

Дизайн проспективного исследования представлен на Рисунок 2.3.1.

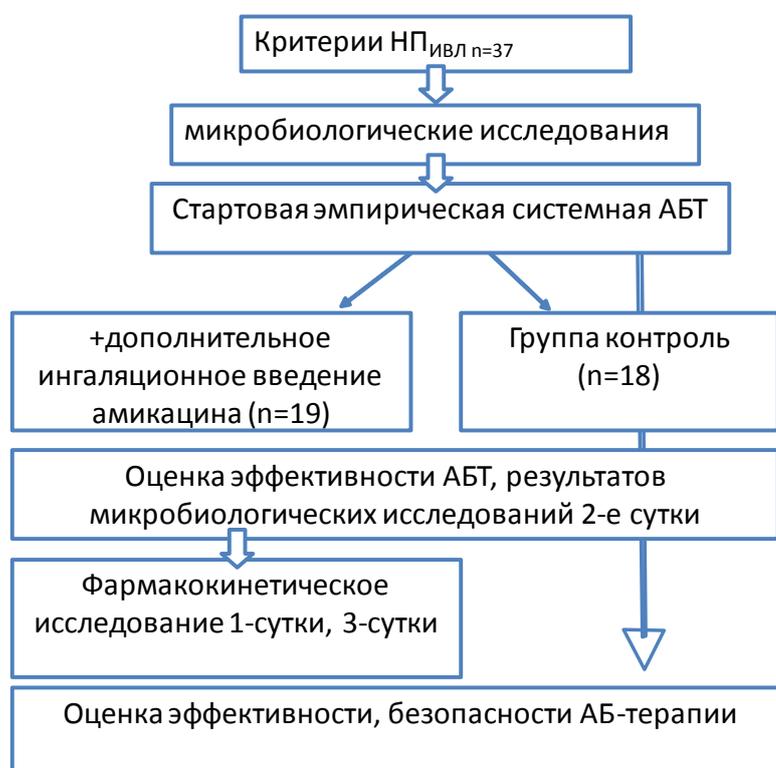


Рисунок 2.3.1 Дизайн проспективного этапа исследования

Проспективное исследование было проведено по плану, представленному в таблице 2.3.1. В ходе исследования проводили забор образцов крови и мокроты для последующего определения фармакокинетических параметров амикацина при ингаляционном введении. После окончания курса сочетанной АБТ была проведена оценка клинической и микробиологической эффективности терапии.

Таблица 2.3.1.

Дизайн исследования на проспективном этапе

Период оценки	Отбор	Начальный этап	Период проводимой АБТ
День исследования	1-0	2-3	4-28
Сбор анамнеза, оценка факторов риска	+	+	
Критерии включения/исключения	+		
Оценка клинических, лабораторных и инструментальных данных и их динамика (Шкалы CPIS, APACHE II, SAPS II)		+	+
Микробиологические исследования		+	+
Оценка эффективности и безопасности антибактериальной терапии: - анализ динамики клинико-лабораторных данных на фоне АБТ - выявление случаев НПР на фоне проводимой АБТ		+	+
Забор крови, трахеального аспирата для проведения фармакокинетического исследования		+	

Для сбора данных и последующего анализа была разработана индивидуальная регистрационная карта (ИРК) (Приложение 2), в которую были внесены следующие данные:

- демографические данные;
- тяжесть состояния пациентов по шкалам APACHE II и SAPS II, CPIS;
- результаты лабораторных и инструментальных исследований (уровень лейкоцитов, уровень креатинина, с последующим расчетом КК, результаты микробиологических исследований бронхоальвеолярного лаважа, аспирата трахеи, крови и других локусов при необходимости);

- применение антибактериальных препаратов;
- концентрация амикацина в крови и БАЛ или трахеальном аспирате;
- факторы риска МЛУ (длительность госпитализации и проведения ИВЛ, предыдущая госпитализация);
- характер оперативного вмешательства, наличие интраоперационных осложнений.

Для контроля эффективности проводимой АБТ оценивали клиническое и микробиологическое выздоровление, безопасность проводимой терапии:

- состояние пациентов по шкалам CPIS, APACHE II и SAPS II;
- длительность пребывания в ОРИТ, продолжительность ИВЛ, общую длительность госпитализации;
- наличие осложнений неинфекционного и инфекционного характера помимо НП_{ИВЛ} и трахеобронхита в послеоперационном периоде;
- результаты микробиологических исследований;
- переносимость АБТ (развитие НПР).

Для контроля эффективности проводимой АБТ оценивали клиническое и микробиологическое выздоровление, безопасность проводимой терапии.

Критерии клинического выздоровления - положительная динамика снижения суммарного балла по шкалам (CPIS, APACHE II, SAPS II).

Критерии безопасности проводимой ингаляционной терапии:

- развитие нежелательных побочных реакций,
- отсутствие признаков бронхообструкции на фоне ингаляционного введения,
- отсутствие клинических и лабораторных признаков ухудшения функции почек (снижение диуреза, креатинин крови и расчет клиренса креатинина по формуле Кокрофта-Голта).

Критерии микробиологического выздоровления по данным повторного исследования респираторного образца:

- снижение КОЕ по результатам микробиологических исследований,
- эрадикация микроорганизма,

– выявление новых штаммов полирезистентных грамотрицательных возбудителей.

2.3.1. Характеристика пациентов, включенных в проспективное исследование

В проспективное исследование было включено 37 пациентов, отвечающих критериям включения. Все пациенты получали системную АБТ в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями «Нозокомиальная пневмония у взрослых». В группу с дополнительным ингаляционным введением амикацина были рандомизированы 19 пациентов (мужчин 15, женщин 4), средний возраст составил $76,0 \pm 10,5$, в группу сравнения (только системная АБТ) – 18 пациентов (мужчин 13, женщин 5), средний возраст $68 \pm 12,5$ лет. Характеристика пациентов в группах представлена в Таблица 2.3.1.

Достоверных различий по демографическим параметрам и тяжести состояния на момент развития НП_{ИВЛ} в анализируемых группах отмечено не было.

Физиологическое состояние пациентов на момент развития НП по шкалам АРАСНЕ II составило 19 и 17 баллов в группе с амикацином и группе сравнения $p\text{-value}=0,156$. Потребность в вазопрессорах составила 10(53%) и 11(61 %) в соответствующих группах, $p\text{-value}=0,743$.

Характеристика пациентов с НП_{ИВЛ}, включенных в исследование

Параметры	Группа амикацин, n=19 (%)	Группа контроль, n=18,(%)	p-value
женщины/мужчины	4 /15	5 /13	0,714
Возраст, годы	76,0±10,5	68,0±12,5	0,117
ИМТ, кг/м ²	23,45±4,29	24,14±4,80	0,903
Общая длительность госпитализации, дни	32,00±8,40	33,67±12,83	0,738
Длительность ИВЛ до НП, дни	5,00 [3,50;7,00]	4,50 [2,00;7,00]	0,664
CPIS, баллы	8,37±1,26	7,67±1,57	0,207
SAPS, баллы	35,00 [28,00;50,50]	32,50 [27,50;50,25]	0,784
APACHE II, баллы	19,00 [18,00;22,00]	17,00 [12,50;21,00]	0,156
Потребность в вазопрессорах, n (%)	10 (53)	11 (61)	0,743

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела; ИВЛ – искусственная вентиляция легких; CPIS – клиническая шкала легочной инфекции; SAPS – упрощенная шкала оценки острых функциональных изменений; APACHE II - Шкала оценки острых и хронических функциональных изменений; p-value<0,005.

2.3.2. Применение амикацина при ингаляционном введении

Пациентам совместно с применением парентеральной АБТ, проводились ингаляции препаратом амикацин - МНН (ТН – амикацин, производитель Красфарма ОАО, Россия). Амикацин в дозе 500 мг разводился физиологическим раствором NaCl 0,9% в количестве 10 мл, затем проводились ингаляции 2 раза в сутки. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата амикацин представлена в Приложение 3.

Полученный раствор использовали для ингаляций через небулайзер, встраиваемый в дыхательный контур (см. Рисунок 2.3.1). Ингаляции раствора амикацина проводили 2 раза в сутки через ингалятор (Cirrus™2 nebuliser and nebuliser mask kits, ЗАО "Интерседжикал") (Рисунок 2.3.2).

До начала ингаляции проводили санацию бронхоальвеолярного дерева и последующее взятие мокроты (бронхоальвеолярный лаваж) для микробиологических исследований.

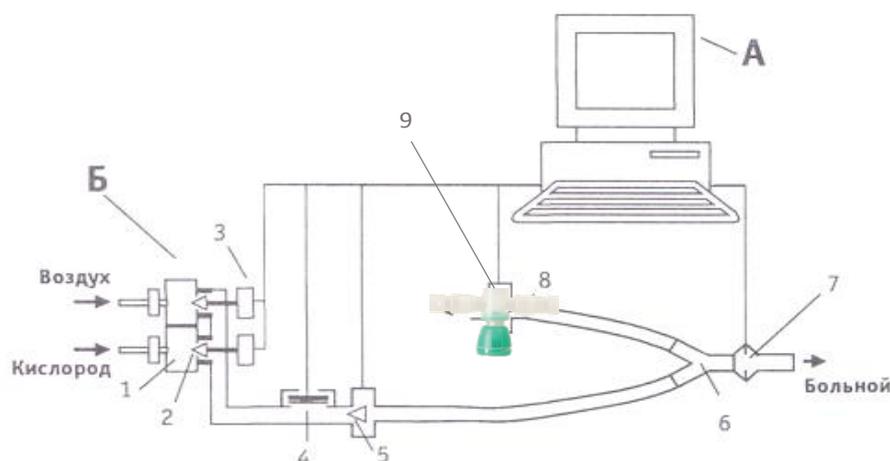


Рисунок 2.3.2 Схема проведения ингаляционной терапии

А. Система управления. Б. Дыхательный контур: 1. Камера высокого давления. 2. Регулятор потока. 3. Сервопривод. 4. Клапан, ограничивающий давление в дыхательном контуре. 5. Клапан вдоха. 6. У-образный тройник. 7. Датчик потока. 8. Клапан выдоха. 9. Ингалятор Cirrus™2 nebuliser and nebuliser mask kits

2.3.3. Фармакокинетическое исследование амикацина при ингаляционном введении

Пациентам, в группе с ингаляционной АБТ, проводили забор образцов крови, БАЛ или трахеального аспирата (ТА) для проведения фармакокинетического исследования (Таблица 2.3.2).

Взятие крови проводилось больным из центрального венозного катетера в пробирку с ЭДТА в количестве 2 мл в первые сутки (через 60 мин после первой ингаляции) и на 3 сутки ингаляционной терапии (за 30 мин до очередного ингаляционного введения). После взятия образца крови проводили центрифугирование (со скоростью вращения 500 - 1000 g (1500 - 3000 об/мин) не более 15 - 20 минут (Центрифуга лабораторная, СМ-6). Полученную сыворотку в объеме 1,0 мл замораживали при -20С для последующей транспортировки с холодowymi элементами в морозильной сумке в течение суток в лабораторию.

Кратность и время забора образцов для исследования

Показатель	Проба, время взятия	Количество образцов
C_{peak}	взятие крови через 60 мин после ингаляции первой дозы препарата на 1-й день проведения ингаляционной терапии	1 образец крови с ЭДТА, 4,0 мл
C_{trough}	взятие крови на 3 сутки ингаляционного применения амикацина за 30 мин до ингаляции	1 образец крови с ЭДТА, 4,0 мл
C_a	за 60 мин до ингаляции взятие трахеального аспирата или БАЛ на 3 сутки ингаляционного применения амикацина	1 образец БАЛ или ТА, 5 мл контейнер

Забор БАЛ или ТА в объеме 5-10 мл проводили на третьи сутки перед 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).

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

Определяли следующие фармакокинетические параметры:

- C_{trough} , мкг/мл - равновесная остаточная концентрация в сыворотке крови через 48 часов от начала ингаляции амикацина;
- C_{peak} , мкг/мл - равновесная пиковая концентрация в сыворотке крови через 48 часов от начала ингаляции амикацина;
- C_a , мкг/мл – концентрация, взятая со слизистой трахеи.

На основе полученных результатов проводили расчет фармакокинетических параметров с использованием пакета прикладных программ R 3.3.2 [30].

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

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

Δt – время между инфузиями;

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

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

2.4. Статистическая обработка данных

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Статистический анализ проводился с использованием свободной программной среды вычислений R (v.3.6.0) [117].

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с применением критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50).

В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные представлены в виде средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD).

Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, представлены при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3).

Номинальные данные представлены с указанием абсолютных значений (n) и процентных долей (%).

При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывался t-критерий Стьюдента. Полученные значения t-критерия Стьюдента оценивались путем сравнения с

критическими значениями. Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Рассчитанные значения U-критерия Манна-Уитни сравнивались с критическими при заданном уровне значимости: в том случае, если рассчитанное значение U было равно или меньше критического, признавалась статистическая значимость различий.

Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы.

Значение критерия χ^2 сравнивалось с критическими значениями для $(r - 1) \times (c - 1)$ числа степеней свободы. В том случае, если полученное значение критерия χ^2 превышало критическое, делался вывод о наличии статистической взаимосвязи между изучаемым фактором риска и исходом при соответствующем уровне значимости.

В тех случаях, когда число ожидаемых наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки уровня значимости различий использовался точный критерий Фишера.

Полученное значение точного критерия Фишера P более 0,05 свидетельствовало об отсутствии статистически значимых различий. Значение P менее 0,05 – об их наличии. Доверительный интервал считали по методу Вальда.

В качестве показателя тесноты связи между количественными показателями x и y, имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции r_{xy} Пирсона.

Оценка статистической значимости корреляционной связи осуществлялась с помощью t-критерия. Полученное значение t_r сравнивалось с критическим

значением $t_{\text{крит}}$ при определенном уровне значимости и числе степеней свободы $n-2$. Если t_r превышал $t_{\text{крит}}$, то делался вывод о значимости параметра. Значения коэффициента корреляции r_{xy} интерпретировались в соответствии со шкалой Чеддока: значения коэффициента корреляции r_{xy} менее 0,1 (связь отсутствует), 0,1-0,3 (слабая связь) 0,3-0,5 (связь умеренная), 0,5-0,7 (связь заметная), 0,7-0,9 (связь высокая), 0,9-0,99 (связь весьма высокая).

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический метод - расчет коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Диагностическое значение уровня пресепсина при различных клинических состояниях оценивали с помощью ROC анализа площади под кривой [9]. Диагностическую значимость уровня пресепсина определяли с помощью построения ROC кривых и измерения площади под кривой (area under the curve – AUC) [4].

При анализе площади под кривой (AUC ROC) использовали следующие значения для определения диагностического значения модели: 50-60 – неудовлетворительное, 60-70 – среднее, 70-80 – хорошее, 80-90 – очень хорошее, 90-100 – отличное. 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.

Глава 3. ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ПРОГНОЗА НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ. МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ ПО ДАННЫМ РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Частота развития нозокомиальной пневмонии в многопрофильном стационаре. Факторы риска развития и неблагоприятного исхода нозокомиальной пневмонии. Влияние сопутствующей патологии на риск развития нозокомиальной пневмонии

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 отделении реанимации и интенсивной терапии в послеоперационном периоде и по срокам развития относились к поздним. В ранние сроки (в первые 4 дня госпитализации) отмечалось развитие НП у 11(9,8%) больных (8 (72,7%) пациентов - хирургического профиля и 3(27,3%) - терапевтического).

Достоверных различий по возрасту, полу, ИМТ, длительности госпитализации между группами пациентов с НП и НП_{ИВЛ} не выявлено (Таблица 3.1.1).

Характеристика пациентов в группах с нозокомиальной пневмонией и ИВЛ-ассоциированной пневмонией, включенных в ретроспективное исследование (n - 120)

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/ м2	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 value<0,05 Тест Фишера.

* тест хи-квадрат, p 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).

В отделениях хирургического профиля был зарегистрирован 101 случай развития НП, что составило 84,2%.

Выявлено достоверное влияние профиля оперативного вмешательства на риск развития НП (p-value=4,55577e-07) и НП_{ИВЛ} (p-value=1,0645e-09) (Таблица 3.1.2).

**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 реконструктивна я 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 value<0,05, хи-квадрат с поправкой Йейтса.

В отделении абдоминальной хирургии частота развития НП составила 8(18,2%) ОШ 0,068 (ДИ95% 0,035-0,13), НП_{ИВЛ} 27 (47,4%) ОШ 0,05 (ДИ 95% 0,02-0,10). В кардиохирургическом отделении НП выявлена у 22(50,0%) ОШ 1,12(ДИ 95% 0,69-1,82), пациентов и у 10(17,5) пациентов НП_{ИВЛ} ОШ 2,56 (ДИ 95% 1,24-5,80).

В отделениях хирургии инфекции выявлена достоверная связь между развитием НП и НП_{ИВЛ} и профилем оперативных вмешательств ОШ 8,35(ДИ95%

4,58-16,3) и ОШ 10,2(ДИ 95% 4,29-29,5) соответственно. А также между развитием НП_{ИВЛ} и кардиохирургическим профилем отделения ОШ 2,56(ДИ 95% 1,24-5,80).

Анализ распределения пациентов с НП и НП_{ИВЛ} по возрастным группам (в соответствии с классификацией ВОЗ, 2016) представлен в Таблица 3.1.3.

Таблица 3.1.3

Распределение пациентов с НП по возрастным группам по классификации ВОЗ, 2016

возраст	Всего 120		НП, n-63		НП _{ИВЛ} , n-57	
	Выжившие n-82(%)	Умершие n-38(%)	Выжившие n-56(%)	Умершие n-7(%)	Выжившие n-26(%)	Умершие n-31(%)
18-44 молодой	7(8,5)	5(13,2)	6(50,0)	0(0,00)	1(8,33)	5(41,7)
45-59 средний	10(24,4)	9(23,7)	18(62,1)	3(10,3)	2(6,90)	6(20,7)
60-74 пожилой	36(43,9)	20(52,6)	21(37,5)	3(5,4)	15(26,8)	17(30,4)
75-90 старческий	18(21,9)	4(10,5)	10(45,5)	1(4,6)	8(36,4)	3(13,6)
>90 долгожители	1(1,2)	0(0,0)	1(100,0)	0(0,00)	0(0,0)	0(0,0)
p-value	0,278		1		0,095	

Для выявления достоверности влияния возраста на прогноз применялся тест Фишера, p-value<005.

Большинство летальных исходов было зарегистрировано в возрастной группе от 60 до 74 лет – 20(52,6%). В группе пациентов с НП_{ИВЛ} летальность была выше в возрастной группе старше 60-74 лет - 17(30,4%) (Рисунок 3.1.1).

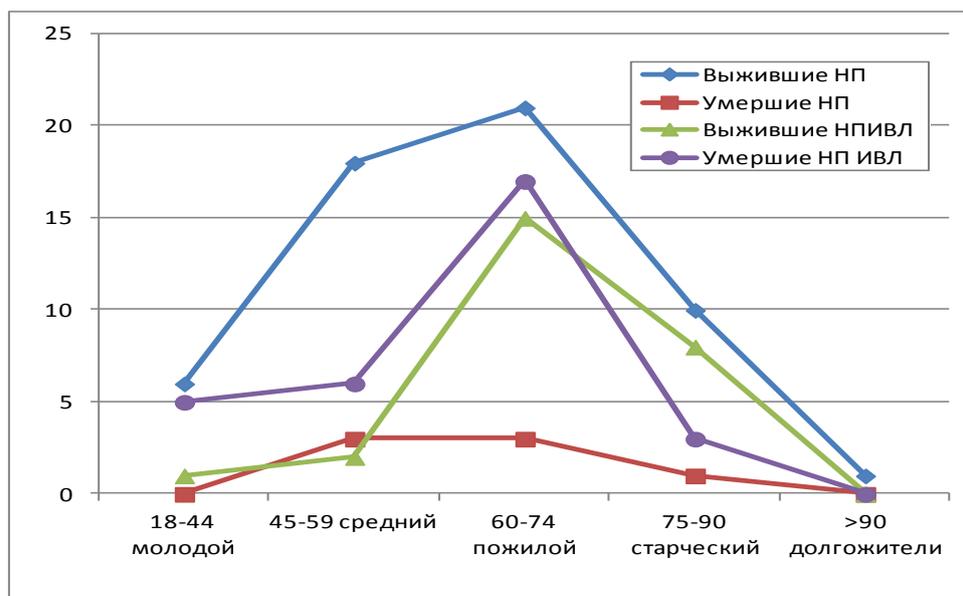


Рисунок 3.1.1. Распределение пациентов с НП по возрастным группам по классификации ВОЗ, 2016

Для оценки возраста как фактора риска развития НП и неблагоприятного прогноза был проведен тест Фишера и достоверного влияния возраста на прогноз в группах пациентов с НП и НП ИВЛ выявлено не было ($p\text{-value}=0,095$).

В группе умерших пациентов с НП летальность отмечена в возрастной группе от 45-59 лет 3 случая (10,3%) и 60-74 лет - 3 пациента (5,4%). В группе пациентов с НП ИВЛ летальность была выше в возрасте от 60-74 лет 17 (54,8%). Достоверного влияния возраста на прогноз в группах пациентов с НП и НП ИВЛ выявлено не было ($p\text{-value}=0,278$).

Проведен анализ влияния ИМТ на риск развития НП и НП ИВЛ (Таблица 3.1.4.). Достоверного влияния ИМТ на риск развития НП ($p=0,0534$) и ИВЛ-ассоциированной пневмонии ($p=0,2127$) не выявлено.

ИМТ, как фактор риска развития нозокомиальной пневмонии и ИВЛ-ассоциированной пневмонии

ИМТ	Без НП, 580 (%)	НП, 63(%)	ОШ(ДИ 95%)	P- value	НП _{ИВЛ} 57(%)	ОШ(ДИ 95%)	P- value
Недостаточный вес (16-18,5)	17(2,9)	0(0,0)	0(0,86-0)	-	0(0,0)	0(0,36-0)	1
Нормальный вес (18,5-25)	146(25,2)	27(42,9)	0,47(0,307-0,726)	0,00428	23(40,4)	0,54(0,30-0,99)	0,2649
Излишний вес (25-30)	225(38,8)	17(27,0)	1,6(1,02-2,54)	0,08902	17(29,8)	1,4(0,76-2,7)	1
Ожирение I (30-35)	131(22,6)	14(22,2)	1,0(0,61-1,67)	0,92586	13(22,8)	0,98(0,50-2,05)	1
Ожирение II (35-40)	47(8,1)	5(7,9)	1,2(0,55-3,1)	0,84373	3(5,3)	1,5(0,48-8,18)	1
Ожирение III (>40)	14(2,4)	0(0,0)	2,9(0,43-125,4)	-	1(1,8)	1,24(0,18-53,6)	1

Тест хи-квадрат с поправкой Йейтса, p-value<005.

Анализ распределения пациентов с НП и НП_{ИВЛ} в зависимости от ИМТ и влияние ИМТ на дальнейший исход лечения у пациентов с НП и НП_{ИВЛ} представлен в таблице 3.1.5.

У пациентов с нормальным ИМТ смертность составила 16 (32,0%) в группе пациентов с НП_{ИВЛ}. С избыточным весом и ожирением I степени смертность была в 6 случаях. Достоверного влияния ИМТ на прогноз в обеих группах пациентов с НП и НП_{ИВЛ} не выявлено (p-value=0,140).

Распределение пациентов с нозокомиальной пневмонией по ИМТ в зависимости от прогноза

ИМТ	Всего 120(%)		НП 63(%)		НП _{ИВЛ} 57(%)	
	Выжившие (82)	Умершие (38)	Выжившие (28)	Умершие (7)	Выжившие (53)	Умершие (38)
Недостаточный вес (16-18,5)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)
Нормальный вес (18,5-25)	30(36,6)	20(52,6)	23(46,0)	4(8,0)	7(14,0)	16(32,0)
Излишний вес (25-30)	27(32,9)	7(18,4)	16(47,1)	1(2,9)	11(32,4)	6(17,6)
Ожирение I (30-35)	20(24,4)	7(18,4)	13(48,1)	1(3,7)	7(25,9)	6(22,2)
Ожирение II (35-40)	5(6,1)	3(7,9)	4(50,0)	1(12,5)	1(12,5)	2(25,0)
Ожирение III (>40)	0(0,0)	1(2,6)	0(0,0)	0(0,0)	0(0,0)	1(100,0)
p-value	0,140		1		0,107	

Для выявления достоверности различий между ИМТ и прогнозом применялся тест Фишера, p-value<005.

Проведен ретроспективный анализ 700 историй болезней для оценки влияния сопутствующей патологии пациентов на риск развития нозокомиальной пневмонии (Таблица 3.1.6).

Сердечнососудистые заболевания, такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ), постинфарктный кардиосклероз, пороки клапанов были у 442(63,14%) пациентов. Пациенты без НП составили 370(63,8% от общего числа пациентов с и без НП), с развитием НП 72 случая (60,0% от общего числа с НП), достоверных различий в частоте встречаемости ССЗ в группах пациентов с развитием НП и без не отмечено (p-value=0,746).

Такие заболевания как рак пищевода, желудка, ободочной и прямой кишки, легких были у 107 пациентов без НП (18,5%) и у 38 (31,7%) с развитием НП. Выявлена достоверная связь развития НП на фоне онкологических заболеваний (p-value=0,014),

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 выявления достоверности различий между всей выборкой и пациентов с НП применялся тест Фишера, p-value<005.

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.

Хронические заболевания почек, такие как мочекаменная болезнь и хронический пиелонефрит были у 14 пациентов из общей выборки, у 13 из которых (1,85%) развилась НП, выявлена достоверная связь развития НП на фоне хронических заболеваний почек (p-value=2,33E-09).

НП развивалась у всех 13 пациентов с аутоиммунными заболеваниями (1,86% от общего числа пациентов с и без НП), требующими применения иммунодепрессантов (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, первичный склерозирующий холангит), что составило 10,8% от общего числа случаев развития пневмоний. Выявлена достоверная связь между развитием НП и аутоиммунными заболеваниями (p-value=6,297E-11).

С гематологическими заболеваниями (лимфогранулематоз, хронический миелолейкоз) у 14 (2%) пациентов из общей выборки выявлено развитие НП, что

По данным ретроспективного анализа было проанализировано влияние стартовой терапии на прогноз у пациентов с НП и НП_{ИВЛ} (Таблица 3.1.8).

Таблица 3.1.8

Влияние стартовой терапии на прогноз у пациентов с нозокомиальной пневмонией и ИВЛ-ассоциированной пневмонией

Комбинации АБП	Всего 120(%)		НП 63(%)		НП _{ИВЛ} 57(%)	
	Выжившие n-82	Умершие n-38	Выжившие n-56	Умершие n-7	Выжившие n-26	Умершие n-31
цефтриаксон	4(4,9)	0(0,0)	1(1,8)	0(0,0)	3(11,5)	0(0,0)
амоксциллин/клавуланат	4(4,9)	1(2,6)	2(3,6)	0(0,0)	2(7,7)	1(3,2)
левофлоксацин	10(12,2)	0(0,0)	2(3,6)	0(0,0)	8(30,8)	0(0,0)
карбапенемы	10(12,2)	9(23,7)	4(7,1)	3(42,9)	5(19,2)	9(29,0)
амикацин+фторхинолоны	10(12,2)	1(2,6)	2(3,6)	2(28,6)	4(15,4)	1(3,2)
меропенем+ванкомицин	10(12,2)	3(7,9)	0(0,0)	2(28,6)	1(3,8)	3(9,7)
цефоперазон/сульбактам	10(12,2)	2(5,3)	2(3,6)	0(0,0)	0(0,0)	2(6,4)
цефоперазон	10(12,2)	1(2,6)	2(3,6)	0(0,0)	3(11,5)	1(3,2)
цефоперазон/сульбактам+ванкомицин	10(12,2)	1(2,6)	1(1,8)	0(0,0)	2(7,7)	1(3,2)

Неблагоприятный прогноз отмечался при стартовой терапии карбапенемов в монокомбинации в 9(23,7%) случаях, а также в комбинации с ванкомицином в 3(7,9%) случаях. При эмпирической терапии цефоперазоном в монотерапии и в комбинации с ванкомицином смертность отмечена в 1(2,6%) случаев. Из статистического анализа исключены одиночные случаи применения стартовой АБТ.

Был проведен анализ факторов риска неблагоприятного прогноза у пациентов с НП (Таблица 3.1.9).

**Факторы неблагоприятного прогноза у пациентов с нозокомиальной
пневмонией**

Характеристика, Всего n=120	Всего		ОШ(95%CI)	P-value
	Выжившие	Умершие		
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
CRIS, 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> (КРЭ)	3(50,0)	3(50,0)	2,25(0,43-11,74)	0,21
<i>Ac.baumani</i> (КРЭ)	9(60,0)	6(40,0)	1,5(0,49-4,63)	1
<i>Ps. aeruginosa</i> (КРЭ)	4(40,0)	6(60,0)	3,65(1,1-13,82)	0,03
<i>Enterobacter cloacea</i> (КРЭ)	1(50,0)	1(50,0)	2,18(0,13-35,96)	1
<i>Proteus mirabilis</i> (КРЭ)	0(0,0)	2(100,0)	0,11(0,40-0)	0,11

Примечания: значения указаны в n (%) и ± σ (стандартное отклонение).

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела

* в предшествующие 30 дней. Для расчета P-value применялся тест Фишера, тест Манна-Уитни

Такие показатели, как ИМТ $27,0 \pm 4,7$ vs $26,8 \pm 5,7$; ОШ 0,54(ДИ 95% -1,62-2,82), возраст ОШ 0,28 (ДИ 95% -2,33-7,93), предшествующий прием антибактериальных перпаратов ОШ 1,18(ДИ 95% 0,54-2,58), а также длительность пребывания в стационаре $33,52 \pm 18,79$ дней vs $35,42 \pm 22,33$ дней; ОШ 0,87(ДИ 95%-5,60-6,60) не имели статистической значимости как факторы риска неблагоприятного исхода.

Наличие онкологических заболеваний у пациентов с НП 18(47,4%) vs 20(52,6%) 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 ($p\text{-value}=0,009$) с высоким уровнем достоверности являлись факторами неблагоприятного исхода. Среди других предикторов неблагоприятного исхода выявлено влияние наличия таких возбудителей, как *Ps. aeruginosa* (КРЭ) ОШ 3,65(ДИ 95% 1,1-13,82).

Оценка факторов неблагоприятного прогноза также проводилась в группах пациентов с НП и НП_{ИВЛ} (Таблица 3.1.10).

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).

Факторы неблагоприятного прогноза у пациентов с НИ и НИ_{ИВЛ}

Характеристика , Всего n=120	НИ (63)		ОШ (95% ДИ)	P- value	НИ _{ИВЛ} (57)		ОШ (95% ДИ)	P- value
	Выживш ие (56)	Умерш ие (7)			Выжив шие (26)	Умерш ие (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 9-88,2)	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(0,1 9-4,54)	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(0,4 1-13,01)	0,44	12(46,2)	24(77,4)	4,0(1,2 7- 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 ± σ (стандартное отклонение).

Сокращения: ИМТ – индекс массы тела.

* в предшествующие 30 дней. Для расчета P-value применялся тест Фишера, тест Манна-Уитни.

3.2. Оценка вариабельности значений и прогностической значимости пресепсина в группе пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей

Уровень пресепсина оценивался у 63 пациентов в послеоперационном периоде с инфекцией нижних дыхательных путей (ИНДП) и/или инфекционными осложнениями различной локализации с или без развития сепсиса (Таблица 3.2.1).

Для оценки диагностической и прогностической значимости были выделены группы больных по особенностям локализации инфекции и наличию признаков сепсиса.

Таблица 3.2.1

Пациенты с инфекцией нижних дыхательных путей и инфекционными осложнениями в области хирургического вмешательства с и без развития сепсиса в зависимости от необходимости в проведении ИВЛ

Инфекционный очаг	Всего пациентов (63)		Сепсис (30)		без сепсиса (33)	
	ИВЛ	без ИВЛ	ИВЛ	без ИВЛ	ИВЛ	без ИВЛ
Пациенты, n	24	39	14	16	10	23
Инфекция нижних дыхательных путей	13	16	5	7	8	9
Нозокомиальный трахеобронхит	8	6	2	2	6	4
Нозокомиальная пневмония+ Нозокомиальный трахеобронхит	2	0	2	0	0	0
Нозокомиальная пневмония без признаков трахеобронхита	3	10	1	5	2	5
Инфекция нижних дыхательных путей +Инфекции области хирургического вмешательства	6	6	6	2	0	4

В группу пациентов с ИНДП в послеоперационном периоде вошли 29 пациентов, из них 13(44,8%) больным требовалось проведение ИВЛ.

Сочетание ИНДП и ИОХВ было диагностировано у 12 больных, из них 6 (50%) требовалось проведение ИВЛ.

Диагноз сепсиса был поставлен 30 больным, из них у 20 (66,7%) пациентов было отмечено предшествующее развитие ИНДП. Развитие сепсиса было диагностировано у 14 больных на фоне ИВЛ, из них у 11 (78,6%) пациентов были клинические и инструментальные признаки инфекции дыхательных путей.

Результаты определения пресепсина в группах больных с инфекционными осложнениями в послеоперационном периоде представлены в таблице 3.2.2.

**Уровень пресепсина у пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей с
и 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±1 569,3	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 группах пациентов с ИНДП и ИОХВ без сепсиса уровень пресепсина составил $508,8 \pm 298,1$ и $946,1 \pm 860,7$ соответственно, различия в сравниваемых группах статистически незначимы. В группах ИНДП и ИОХВ с сепсисом $1823,8 \pm 1390,9$ и $1353,3 \pm 1569,3$ соответственно, различия в сравниваемых группах статистически незначимы. В группе без сепсиса уровень пресепсина был достоверно ниже, чем в группах пациентов с сепсисом.

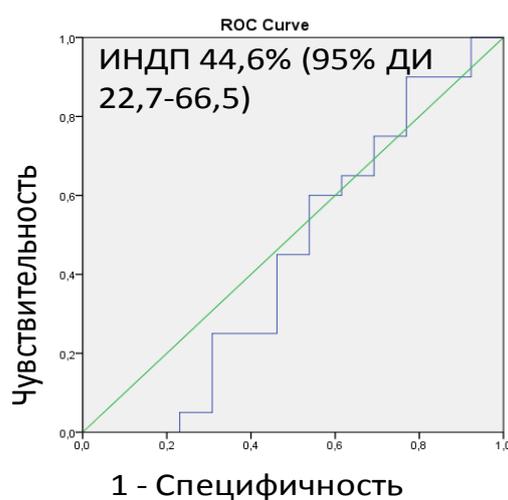
Было проанализировано число пациентов в зависимости от диагностической значимости уровня пресепсина (Таблица 3.2.3).

**Уровень пресепсина по референсным показателям в зависимости от
локализации очага инфекции**

Очаг инфекции	Пресепсин, пг/мл			
	Сепсис исключен	Высокая вероятность	Сепсис	Тяжелый сепсис
	200	>300	>500	>1000
Пациенты, n	3	25	15	20
ИНДП	1	7	2	3
Нозокомиальная пневмония	1	6	4	3
Нозокомиальный трахеобронхит	0	0	0	2
Нозокомиальная пневмония+ Нозокомиальный трахеобронхит	2	13	6	8
Инфекции области хирургического вмешательства	1	9	4	8
ИНДП+ ИОХВ	0	3	5	4

С помощью ROC-анализа была рассчитана AUC у пациентов с сепсисом и без в зависимости от наличия критериев инфекционных осложнений в группах с ИНДП и ИОХВ.

У пациентов с ИНДП без сепсиса AUC составила 44,6% (95% ДИ 22,7-66,5), что указывает на низкую диагностическую значимость показателя в качестве маркера инфекционных осложнений без критериев сепсиса (Рисунок 3.2.1).



**Рисунок 3.2.1. ROC- AUC уровня пресепсина в группе пациентов с
ИНДП без сепсиса**

У пациентов с ИНДП и критериями сепсиса значение AUC достигло 56,9% (95% ДИ 34,7-79,1%), что также свидетельствует о невысоком диагностическом значении уровня пресепсина рис. 3.2.2.

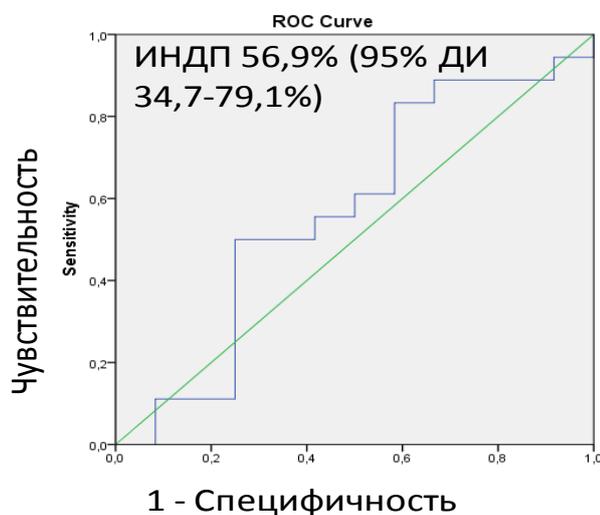


Рисунок 3.2.2 ROC– AUC прогнозирования значений уровня пресепсина в группе пациентов с ИНДП и сепсисом

Значение AUC было высоким только у пациентов у которых пресепсин использовался в качестве маркера сепсиса у пациентов с критериями сепсиса и наличием очагов инфекции: ИНДП – 80,6% (95% ДИ 65,9-95,3) (Рисунок 3.2.4).

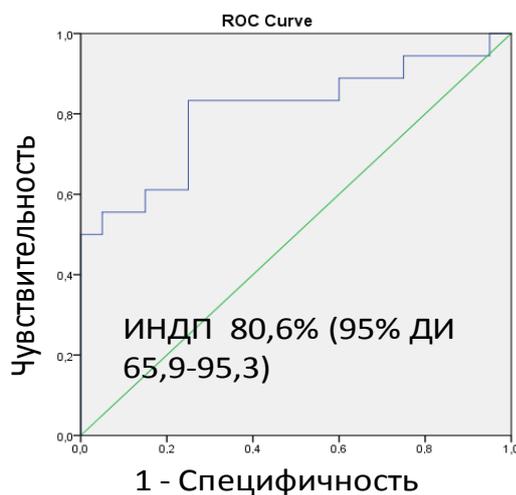


Рисунок 3.2.3 ROC– AUC значений уровня пресепсина в группе пациентов с ИНДП и с сепсисом

Значение AUC было высоким у пациентов у которых пресепсин использовался в качестве маркера сепсиса у пациентов с критериями сепсиса и

наличием ТБ – 83,9% (95% ДИ 68,6-99,3) или НП 79,5% (95% ДИ 58,2-100,0%)

Рисунок 3.2.4.

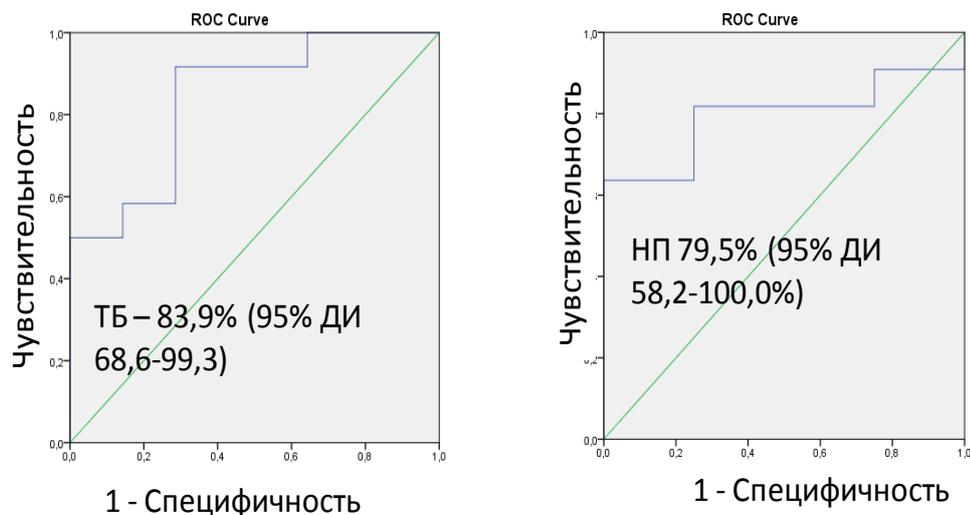


Рисунок 3.2.4 ROC– AUC прогнозирования значений уровня пресепсина в группе пациентов с ИНДП и сепсисом

Мы проанализировали прогностическую значимость влияния уровня пресепсина на исход у пациентов с ИНДП и ИОХВ (Рисунок 3.2.5).

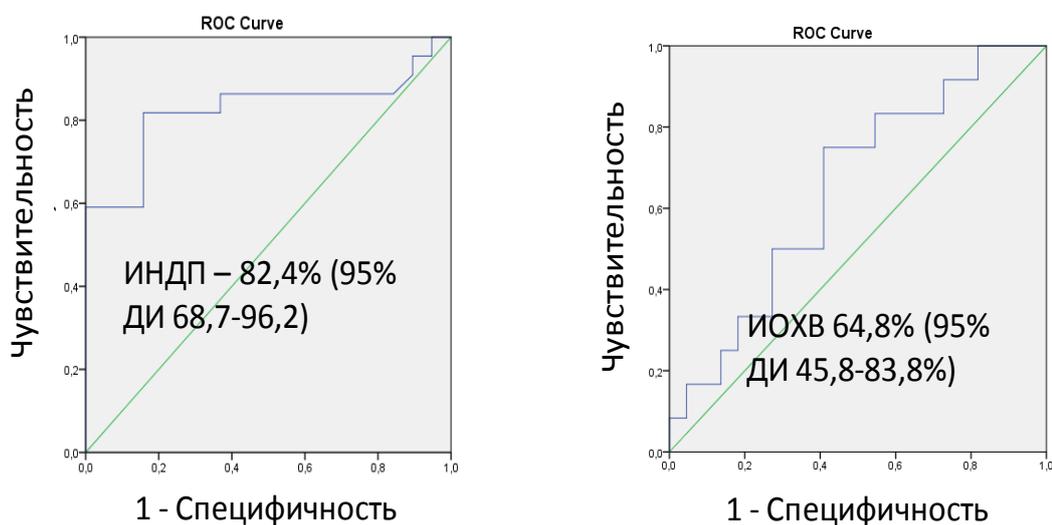


Рисунок 3.2.5 ROC– AUC прогнозирования значений уровня пресепсина в группе пациентов с ИНДП и ИОХВ с сепсисом

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%).

Был проведен анализ взаимосвязи уровня пресепсина и уровнем креатинина крови (Таблица 3.2.4). Влияние уровня креатинина на уровень пресепсина определяли с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмана.

Таблица 3.2.4

Взаимосвязь уровня пресепсина у пациентов с инфекционными осложнениями и другими параметрами

Уровень P-sep пг/мл		
Параметр	Коэффициент корреляции (r)	P-value
Уровень креатинина крови	0,439	0,001

Выявлена достоверная взаимосвязь уровня пресепсина и сывороточного уровня креатинина, где наблюдалась умеренная теснота связей ($0,3 < r < 0,7$) ($r=0,439$; $p < 0,001$; Рисунок 3.2.6).

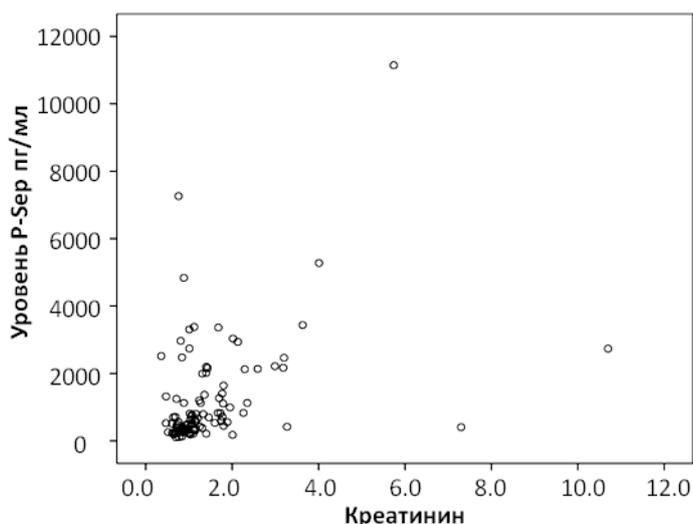


Рисунок 3.2.6. Зависимость уровня пресепсина от уровня креатинина

По данным ROC-анализа значение уровня пресепсина в прогнозировании риска летального исхода было низким (AUC 65,4%; 95% ДИ 54,6-76,2).

3.3. Микробиологический мониторинг

Были проанализированы результаты микробиологических исследований респираторных образцов (мокроты, бронхоальвеолярного лаважа) и крови, полученные у 62 (51,7%) пациентов с НП, из которых у 48 (40,0%) результаты

оказались положительными, у пациентов с НП у 13 (27,1%) и с НП_{ИВЛ} у 35 (72,9%) пациентов (Таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1

**Результаты микробиологических исследований у пациентов с
нозокомиальной пневмонией**

Возбудители	Всего n-48(%)	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; КРЭ – карбапенем-резистентные этеробактерии.

Преобладающими возбудителями для обеих групп пациентов с НП_{ИВЛ} и НП являлись грамотрицательные патогены. Чаще всего были выявлены полирезистентные патогены: *Acinetobacter baumannii* (КРЭ) – в 15 (31,3%) случаях, *Pseudomonas aeruginosa* (КРЭ) – в 10 (20,8%), *Klebsiella pneumoniae* (БЛРС+) – в 12 (25,0%), *Klebsiella pneumoniae* (КРЭ) – в 6 (12,5%). Однако, у пациентов с НП_{ИВЛ} отмечена более высокая частота выявления таких возбудителей как *Acinetobacter baumani* (КРЭ), *Klebsiella* (БЛРС+), *Ps aeruginosa* (КРЭ).

Среди грамположительных патогенов частота выявления *Enterococcus faecalis* (VSE) была больше в группе НП_{ИВЛ} и составила 8(22,9%) (Таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2

Влияние вида возбудителя на прогноз у пациентов с нозокомиальной пневмонией

Характеристика , Всего n=120	Вид возбудителя					
	НП (63)		ОШ(ДИ95%)	НП _{ИВЛ} (57)		ОШ(ДИ95%)
	Выжившие (56)	Умершие (7)		Выжившие (26)	Умершие (31)	
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (КРЭ)	1(16,7)	1(16,7)	9,1(0,50-166,1)	2(33,3)	2(33,3)	0,82(0,10-6,32)
<i>Ac.baumani</i> (КРЭ)	1(6,7)	0(0,0)	0(0,0-310,4)	8(53,3)	6(40,0)	4,01(1,00-3,12)
<i>Ps. aeruginosa</i> (CR)	1(10,0)	2(20,0)	22,0(1,68-287,1)	3(30,0)	4(40,0)	1,13(0,23-5,60)
<i>Enterobacter cloacea</i> (КРЭ)	1(50,0)	0(0,0)	0(0,0-310,4)	0(0,0)	1(50,0)	1(0,02-0,0)
<i>Proteus mirabilis</i> (КРЭ)	0(0,0)	1(50,0)	1(0,20-0,0)	0(0,0)	1(50,0)	1(0,02-0,0)

Для расчета P-value применялся тест Фишера, p-value<0,05.

Ac.baumani (КРЭ) являлась возбудителем пневмонии у пациентов с НП_{ИВЛ} с летальным исходом в 6(40,0%) случаях, ОШ 4,01(ДИ 95% 1,00-3,12). *Ps. aeruginosa* (КРЭ) являлась фактором риска неблагоприятного исхода у пациентов с НП ОШ 22,0(ДИ 95% 1,68-287,1).

3.4. Инфекционные и неинфекционные осложнения у пациентов с нозокомиальной пневмонией

Был проведен анализ инфекционных и неинфекционных осложнений в ходе проводимого лечения (Таблица 3.4.1)

Осложнения у пациентов с нозокомиальной и ИВЛ-ассоциированной пневмонией

Осложнения	Всего	НП, (n=63)	НП _{ИВЛ} , (n=57)	P-value Тест Фишера
Инфекционные осложнения	58	5(7,9)	53(92,8)	0,005
Сепсис	40	0(0,0)	40(70,2)	4,286e-11
Инфекция области хирургического вмешательства ¹	18	5(7,9)	13(22,8)	0,075
Острое почечное повреждение	46	19(30,2)	27(47,4)	0,102
Послеоперационное кровотечение	16	4(6,3)	12(21,1)	0,096
Тромбоэмболические осложнения	5	1(1,6)	4(7,0)	0,361
Инфаркт миокарда	2	0(0,0)	2(3,5)	0,461
Осложнения в послеоперационном периоде ²	30	13(20,6)	17(29,8)	0,708

¹ перитонит, медиастенит, инфекция кожи и мягких тканей.

² несостоятельность анастомоза, пневмоторакс, психомоторное возбуждение, ятрогенное повреждение пищевода.

Из 120 пациентов инфекционные осложнения развивались чаще в группе НП_{ИВЛ} 53(92,8%), по сравнению с группой НП - 5(7,9%) p-value=0,005. К инфекционным осложнениям относились: сепсис, инфекция области оперативного вмешательства (перитонит, эмпиема плевры, медиастенит), инфекция кожи и мягких тканей.

Были выявлены следующие неинфекционные осложнения: острое почечное повреждение (ОПП) в 46 (38,3%) случаях (увеличение креатинина сыворотки крови 0,3 мг/дл (26,5 мкмоль/л) в течение 48 час, согласно рекомендациям KDIGO [17]), послеоперационное кровотечение n=16 (13,3%), тромбоэмболические осложнения n=5 (4,2%), инфаркт миокарда n=2 (1,7%) и осложнения в послеоперационном периоде n=30 (25,0%), такие как нарушение ритма, гидро-, пневмоторакс, острый панкреатит, несостоятельность анастомозов, психомоторное возбуждение и др.

Среди неинфекционных осложнений наиболее часто отмечено появление ОПП (46 случаев), а именно в группе с НП_{ИВЛ} в 27(47,4%) случаях. В 12(21,1%) и

4(6,3%) случаях послеоперационные кровотечения встречались в группе НП_{ИВЛ} и НП соответственно. В группе НП_{ИВЛ} тромбоэмболические осложнения встречались в 4(7,0%) случаях, у пациентов с НП – в 1 случае (1,6%). В 2 случаях (3,5%) отмечено развитие инфаркта миокарда в группе НП_{ИВЛ}.

Заключение

Таким образом, по данным ретроспективного анализа частота развития нозокомиальной пневмонии у пациентов многопрофильного стационара составила 17,1%.

Среди пациентов с НП преобладали пациенты онкологического (29,2%) и кардиохирургического профиля (26,7%).

Факторами риска развития НП являлись наличие хронических заболеваний легких ($p\text{-value}=7,72\text{E-}16$), онкологические заболевания ($p\text{-value}=0,01381$), аутоиммунные ($p\text{-value}=6,297\text{E-}11$) и гематологические ($p\text{-value}=9,807\text{E-}12$).

Предикторами неблагоприятного исхода у пациентов с НП с высоким уровнем достоверности являлись: наличие онкологических заболеваний ($p\text{-value}=0,001$), потребность в вазопрессорах ($p\text{-value}=0,05$), трахеостомии ($p\text{-value}=2,598\text{E-}11$), длительность ИВЛ более 2 суток ($p\text{-value}=4,934\text{e-}08$), предшествующая госпитализация ($p\text{-value}=0,009$), наличие таких возбудителей, как *Ps. aeruginosa* (КРЭ) ($p\text{-value}=0,03$).

Значение AUC было высоким у пациентов с ИНДП – 82,4% (95% ДИ 68,7-96,2). Высокая прогностическая значимость уровня пресепсина отмечена у пациентов с ИНДП – 82,4% (95% ДИ 68,7-96,2).

По данным локального микробиологического мониторинга возбудителями НП являются грамотрицательные микроорганизмы, в частности, следующие полирезистентные патогены: *Acinetobacter baumannii* КРЭ (14,7%), *Pseudomonas aeruginosa* КРЭ (14,7%), *Klebsiella pneumoniae* БЛРС (25,0%), *Klebsiella pneumoniae* КРЭ (12,5%).

Высокая частота встречаемости возбудителей с множественной лекарственной устойчивостью, преимущественно в группе НП_{ИВЛ}, продиктовала необходимость проведения исследований ингаляционного введения амикацина у данной группы пациентов в качестве комбинированной стартовой АБТ.

Глава 4. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ, КЛИНИЧЕСКАЯ И МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АМИКАЦИНА ПРИ ИНГАЛЯЦИОННОМ ВВЕДЕНИИ

4.1. Фармакокинетические параметры амикацина при ингаляционном введении

Фармакокинетические параметры амикацина при ингаляционном введении у пациентов с ИВЛ-ассоциированной НП. Результаты фармакокинетического исследования у больных с НП_{ИВЛ} в группе амикацина представлены в Таблица 4.1.1.

Таблица 4.1.1

Фармакокинетические параметры амикацина у пациентов с НП при ингаляционном введении (M±m)

Анализируемые параметры	Показатели при ингаляционном введении	Референсные показатели, при в/в введении, мкг/мл (ГРЛС)	Результаты сравнения исследование С.-Е. Luyt и др. ¹
C _{Peak} , мкг/мл в крови	0,82±0,14	38 мкг/мл	0,95±0,43
C _{Though} , мкг/мл в крови	0,52±0,20	18 мкг/мл	
C _a в трахеальном аспирате, мкг/мл	157 [147,79;185,00]	-	976.07 [135.67, 16,127.56]
K _{el} , час ⁻¹	0,05±0,03	-	
T _{1/2} , ч	16,22 [11,64; 28,04]	2-4	
ПФК ₂₄ , мкг/ мл*ч	7,68±1.82	-	6,94

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.

¹ - NKTR-061 (Inhaled Amikacin) BID Achieves High Epithelial Lining Fluid Concentrations in Pneumonic ROStions of Lung С.-Е. Luyt, MD1; M. Clavel, MD2;

Согласно полученным результатам, концентрация амикацина C_{Peak} в крови после ингаляционного введения составила 0,82±0,14 мкг/мл. В официальной инструкции приведены данные при парентеральном применении амикацина,

согласно которым C_{Peak} в крови амикацина при внутривенном введении 7,5 мг/кг составляет 38 мкг/мл. В то время как $C_{Through}$ по результатам нашего исследования составила $0,52 \pm 0,20$. Для сравнения, остаточная концентрация амикацина при парентеральном введении должна быть 4-5 мкг/мл во избежание развития нефротоксичности.

В трахеальном аспирате концентрация достигала 157 мкг/мл [147,79;185,00], что превышает рекомендованную пограничную концентрацию для интерпритации результатов определения чувствительности неферментирующих грамотрицательных возбудителей ($MPK \leq 16$) [12]. Согласно исследованиям С.-Е. Луут и др. ингаляционного амикацина через небулайзер с вибрирующей пористой мембраной концентрация амикацина в трахеальном аспирате была C_a 976.07 [135.67, 16,127.56].

4.2. Клиническая эффективность амикацина при ингаляционном введении

Динамика клинического состояния, оцениваемая с помощью шкал CPIS, APACHE II, SAPS II представлена в Таблица 4.2.1.

Как видно из таблицы, по шкале APACHE II отмечена динамика снижения суммарного балла на 10-е сутки с момента проведения терапии: в группе амикацина -4,00 [-6,00; 0,50], в группе контроля -2,00 [-0,75; 5,50] (p -value=0,045).

В обеих группах выявлена значимая положительная клиничко-лабораторная динамика в состоянии пациентов, в частности, снижение баллов по шкале CPIS. В группе амикацина по шкале CPIS суммарный балл составил $6,79 \pm 1,93$ на второй день терапии и $-1,11 \pm 1,91$ на 10-е сутки. В группе контроля $7,44 \pm 1,69$ и $-0,44 \pm 2,20$ соответственно (p -value=0,418).

При сравнении динамики снижения суммарного балла по шкале CPIS в группе амикацина и группе контроля на 1-е сутки ($8,37 \pm 1,26$ vs $7,67 \pm 1,57$) и 10-е сутки ($-1,11 \pm 1,91$ vs $-0,44 \pm 2,20$) отмечено достоверно быстрое снижение баллов в первой группе (p -value=0,0236).

Динамика клинического состояния пациентов по шкалам (M±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 амикацина	8,37±1,26	6,79±1,93	-2,00[-2,00;0,50]	0,333	5,63±2,17	-2,74±1,68	0,418
	Группа контроля	7,67±1,57	7,44±1,69	-1,00 [-2,00; 0,00]		6,5±2,0	-1,17±1,78	
APACHE II	Группа амикацина	19,0[18,0; 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 Манна-Уитни).

Также проводилась оценка динамики снижения уровня лейкоцитоза в ходе проводимой терапии на 2-е и 10-е сутки (Таблица 4.2.2).

Таблица 4.2.2

Динамика лейкоцитоза на фоне проводимой терапии

Сроки определения лейкоцитов в плазме крови	Уровень лейкоцитов в плазме крови, $\times 10^9$ клеток/L		p-value*
	Группа амикацина	Группа контроля	
Исходный показатель	13,60 [12,50; 16,00]	13,90 [12,50; 17,25]	0,867
2-е сутки	10,00 [8,70; 14,00]	11,00 [10,07; 14,78]	0,338
10-е сутки	8,20 [6,15; 10,00]	10,50 [8,77; 13,50]	0,019
Δ между 1-ми и 10-ми сут, абс. (%)	-5,4(39,7)	-3,4(24,5)	0,157

*p-value (тест Манна-Уитни).

Из таблицы видно, что на 10-ый день ингаляционного введения амикацина наблюдается достоверное снижение уровня лейкоцитоза в группе амикацина ($p\text{-value}=0,019$).

Была проведена оценка длительности госпитализации пациентов в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, а также общая длительность госпитализации в стационаре в обеих группах (Таблица 4.2.3).

Таблица 4.2.3

Сравнение летальности и длительности пребывания в ОРИТ и в стационаре в целом

Показатели	Группа амикацина (n=19)	Группа контроля (n=18)	p-value*
Длительность пребывания в ОРИТ, дни	32,0±8,4	33,7±12,8	0,738
Длительность пребывания в стационаре в целом, дни	32,42±7,67	36,78±10,03	0,212
Летальность, n(%)	8(42,1)	7(38,9)	0,851

*p-value (тест Манна-Уитни).

Средние сроки госпитализации в ОРИТ для пациентов в группе амикацина составили 32,0±8,4 дней, для группы сравнения 33,7±12,8 дней соответственно, $p\text{-value}=0,738$. Была отмечена разница в длительности госпитализации между группами: в группе амикацина 32,42±7,67 дней, в группе контроля 36,78±10,03 дней ($p\text{-value}=0,212$).

Достоверных различий в группах по выживаемости не отмечено: смертность у больных с НП_{ИВЛ} составила n=8(42,1%) в группе амикацина и n=7(38,9%) в группе контроля соответственно ($p\text{-value}0,851$). Причины летального исхода в обеих группах отражены в таблице 4.2.4.

Причины летального исхода у пациентов

Причины летального исхода	Группа Амикацина (n=8)	Группа контроля (n=7)
Послеоперационный геморрагический панкреонекроз. Двусторонняя пневмония Полиорганная недостаточность.	1	
Двусторонняя нозокомиальная пневмония. Сепсис. ПОН.		1
Множественные метастазы в головной мозг. Отек мозга. Двусторонняя пневмония. ПОН.		1
Остеомиелит ключицы. Аррозивное кровотечение из правой маммарной артерии. ПОН.	1	
Острый деструктивный панкреатит, панкреонекроз. Ферментативный перитонит. Двусторонняя нижнедолевая пневмония		1
Тромбоз шунта. Синдром верхней полой вены. ТЭЛА. Двусторонняя пневмония.		1
ОИМ. Двусторонняя пневмония. Кома 3. ПОН. Кахексия.	1	
Двусторонняя пневмония Разрыв восходящей аорты. Кровотечение. Геморрагический шок. ПОН. ОНМК.	1	
Двусторонняя нозокомиальная пневмония. Постцитотоксическая критическая тромбоцитопения. ДВС синдром. ПОН.		1
ОИМ. Правосторонняя нижнедолевая пневмония. Кардиогенный шок. Отек легких. Тромбоз шунта протеза. Эмпиема желчного пузыря.	1	
Пищеводно-плевральный свищ. Двусторонняя пневмония. Кахексия. ПОН.	1	
Рак кожи левой периорбитальной области. ОИМ. Правосторонняя полисегментарная пневмония. Полиорганная недостаточность (дыхательная, мозговая, почечная, сердечнососудистая). Трахеопищеводный свищ средней трети трахеи.	1	
Тромбоз левой внутренней яремной вены. ТЭЛА. Дыхательная недостаточность. Длительная ИВЛ. Гнойный трахеобронхит. Полисегментарная пневмония.	1	
Послеоперационный парез кишечника. ПОН. Двусторонняя пневмония. Септический шок. Инфильтрация боковой поверхности левого бедра.		1
Несостоятельность швов трахеи. Медиастенит. Двусторонняя сегментарная пневмония. Стрессовые язвы		1

Сокращения: ПОН - полиорганная недостаточность; ТЭЛА- тромбоз легочной артерии; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ДВС синдром – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;

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

Безопасность применения амикацина оценивалась по повышению уровня креатинина крови и развитию бронхообструктивной реакции в ходе лечения. Среднее значение уровня креатинина для группы амикацина $1,53 \pm 0,57$ мг/дл и $1,38 \pm 0,74$ мг/дл для группы контроля. В группе амикацина на фоне ингаляционного введения не отмечено возникновения нежелательных побочных реакций.

4.3. Результаты микробиологических исследований и их динамика на фоне ингаляционного введения амикацина

В ходе проспективного исследования проводился микробиологический мониторинг. Результаты микробиологических исследований БАЛ представлены в Таблица 4.3.1.

Респираторными патогенами в обеих группах являлись *Kl.pneumoniae* (БЛРС+) (n=12), *Kl. pneumoniae* (БЛРС+, КРЭ) (n=12), *Ps.aeruginosa* БЛРС+ (n=9), *Ps.aeruginosa* КРЭ (n=4), *Ac.baumannii* БЛРС+ (n=4), *Ac.baumannii* КРЭ (n=7). У 7 пациентов выявлены грамположительные возбудители *MRSA* (n=4), *MRSE* (n=3).

**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 сутки, п	3и сутки, п	7ые сутки, п	1ые сутки, п	3и сутки, п	7ые сутки, п
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 (КРЭ)	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 (КРЭ)	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; КРЭ – карбапенем-резистентные энтеробактерии.

Подробная информация по результатам микробиологических исследований БАЛ, трахеального аспирата, развитием новых случаев множественной лекарственной устойчивости приведена в таблице 4.3.2.

Результаты микробиологических исследований из БАЛ, трахеального аспирата, новые случаи МЛУ у пациентов с НП на фоне ингаляционного введения амикацина

ИР №	Микробиологическое исследование БАЛ в группе амикацина		
	МО	Чувствительность	Новые случаи штаммов МЛУ
1	<i>Ps.aeruginosa</i>	полимиксин В, полимиксин Е	
2	<i>Ps.aeruginosa</i>	полимиксин В, полимиксин Е	
	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+, КРЭ)	полимиксин В, полимиксин Е	<i>Kl.pneumoniae</i> (CR)
3	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+, КРЭ)	полимиксин В, полимиксин Е	
	<i>Ps.aeruginosa</i> (КРЭ)	полимиксин В, полимиксин Е	
	<i>Staph.epidermalis MRSE</i>	Ванкомицин, линезолид	
	<i>Ac.baumannii</i> (КРЭ)	полимиксин В, полимиксин Е	
4	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+, КРЭ)	полимиксин В, полимиксин Е	
5	<i>Staph.epidermalis (MRSE)</i>	Ванкомицин, линезолид	
	<i>Ac.baumannii</i> (КРЭ)	полимиксин В, полимиксин Е	
6	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+, КРЭ)	S полимиксин В, полимиксин Е	
	<i>Ac.baumannii</i> (КРЭ)	S полимиксин В, полимиксин Е	
7	<i>Ps.aeruginosa</i> (КРЭ)	полимиксин В, полимиксин Е	
	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+, КРЭ)	полимиксин В, полимиксин Е, амикацин	
	<i>Ac.baumannii</i> (CR)	полимиксин В, полимиксин Е, амикацин	
	<i>Staph.aureus (MRSA)</i>	ванкомицин, линезолид	
8	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+, КРЭ)	полимиксин В, полимиксин Е	
	<i>Ac.baumannii</i> (КРЭ)	полимиксин В, полимиксин Е	
9	<i>Ac.baumannii</i> (КРЭ)	полимиксин В, полимиксин Е	
	<i>Ac.baumannii</i> (БЛРС+)	амикацину, имипенему, меропенему,	

	<i>Staph.aureus (MRSA)</i>	ванкомицин, линезолид	
10	<i>Ps.aeruginosa</i> (КРЭ)	полимиксины, АГ	
11	<i>Ac.baumannii</i> (КРЭ)	полимиксин В, полимиксин Е	
	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+)	амикацин, карбапенемы, полимиксин	
12	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+)	Цефоперазон/сульбактам, тобрамицин, ко-тримаксозол, доксициклин, имипенем/цилластатин	<i>Kl.pneumoniae</i> (CR)
	<i>Ps.aeruginosa</i> (БЛРС+)	амикацин, карбапенемы, полимиксин	
	<i>Staph.aureus (MRSA)</i>	ванкомицин, линезолид	
	<i>Seracia marcesense</i>	амикацин, карбапенемам	
13	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+)	амикацин, карбапенемы	
	<i>Ps.aeruginosa</i> БЛРС+	амикацин, карбапенемы, полимиксин	
14	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+)	амикацин, карбапенемы	
	<i>Ps.aeruginosa</i> (БЛРС+)	амикацин, карбапенемы, полимиксин	
15	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+)	амикацин, карбапенемы	
	<i>Ps.aeruginosa</i> (БЛРС+)	амикацин, карбапенемы, полимиксин	
16	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+, КРЭ)	полимиксины, амикацин	
17	<i>Ac.baumannii</i> (КРЭ)	полимиксины, амикацин,	
18	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+)	амикацин, карбапенемы	
19	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+)	амикацин, карбапенемы	
	Итого (n=19)		2

Микробиологическое исследование БАЛ в группе контроля

ИР №	МО	Чувствительность	Новые случаи штаммов МЛУ
1	отр		<i>Kl.pneumoniae</i> (КРЭ)
3	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+,КРЭ)	полимиксин В, полимиксин Е	
4	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+КРЭ)	полимиксин В, полимиксин Е	<i>Ps.aeruginosa</i> (КРЭ)
5	<i>Staph.aureus (MRSA)</i>	ванкомицин, линезолид	
6	<i>Ps.aeruginosa</i> (БЛРС+)	амикацину, имипенему, меропенему, полимиксин В иЕ	<i>Kl.pneumoniae</i> (КРЭ)
7	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+, КРЭ)	полимиксин В, полимиксин Е	
8	<i>Ps.aeruginosa</i> (КРЭ)	полимиксин В, полимиксин Е	

Продолжение

9	<i>Ac.baumannii</i> (БЛРС+)	цеф\сульбактам, тобрамицин, ко- тримаксозол, доксицилин, имипенем/цилластатин	<i>Ac.baumannii</i> (КРЭ)
10	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+, КРЭ)	амикацин, полимиксин	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+, КРЭ)
11	<i>Seracia mercesense</i>	амикацин, карбапенем	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС , КРЭ)
12	<i>Ac.baumannii</i> (БЛРС+)	амикацин, полимиксины	<i>Ac.baumannii</i> (КРЭ)
13	<i>Ps.aeruginosa</i> (КРЭ)	полимиксины, АГ	
14	<i>Staph.epidermalis</i> (MRSE)	ванкомицин, линезолид	
15	<i>Ps.aeruginosa</i> (БЛРС+)	полимиксин В, полимиксин Е	<i>Ps.aeruginosa</i> (КРЭ)
16	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+, КРЭ)	полимиксин В, полимиксин Е	<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+, КРЭ)
17	<i>Ac.baumannii</i> (КРЭ)	полимиксин В, полимиксин Е	
18	<i>Ac.baumannii</i> (БЛРС+)	амикацин, имипенем, меропенем	<i>Ac.baumannii</i> (КРЭ)
	Итого (n=18)		10

При повторном анализе микробиологических исследований было отмечено снижение числа колониобразующих единиц (КОЕ) резистентных штаммов в группе амикацина (Таблица 4.3.3).

Таблица 4.3.3

**Динамика снижения колониобразующих единиц по результатам
микробиологических исследований**

Возбудитель	Группа Амикацина 1-й, 2-ой, 3-й посев (КОЕ)			Группа контроля 1-й, 2-ой, 3-й посев (КОЕ)		
<i>Ps.aeruginosa</i> (КРЭ)	6,7	4,0	4,0	6,0	6,0	5,4
<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+, КРЭ)	5,4	3,3	3,4	5,4	5,8	5,2
<i>Ac.baumannii</i> (КРЭ)	5,9	3,3	2,3	3,4	3,3	4,0
<i>Kl.pneumoniae</i> (БЛРС+)	5,7	3,6	2,3	6,5	5,5	5,0
<i>Ac.baumannii</i> (БЛРС+)	0,0	0,0	0,0	6,5	6,0	6,0
<i>Ps.aeruginosa</i> БЛРС+	5,5	3,3	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>Ps.aeruginosa</i> (КРЭ)	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
<i>Ps.aeruginosa</i>	0,0	0,0	0,0	4,3	2,5	0,0

Примечания: БЛРС - Extended-spectrum beta-lactamase — бета-лактамазы расширенного спектра;
КРЭ – карбапенем-резистентные энтеробактерии.

Согласно результатам исследования в группе со стандартной АБТ и ингаляционной терапией вероятность выделения новых антибиотикорезистентных штаммов была ниже, чем в группе сравнения, $p\text{-value}=0,997$ (Табл. 4.3.2.).

Таблица 4.3.2.

Развитие новых случаев антибиотикорезистентности в группах в динамике на фоне проводимой терапии

Группа	Пациенты с новым случаем выявления возбудителей с МЛУ, n(%)	p-value
амикацина (n=19)	2(10,5)	0,047
контроля (n=18)	10(55,5)	

Примечание: P-value ($<0,05$) (тест Фишера). МЛУ – возбудители с множественной лекарственной устойчивостью.

Как представлено в таблице, при анализе чувствительности патогенов по результатам микробиологических исследований БАЛ отмечено выявление новых штаммов с МЛУ, однако, в меньшем проценте (33,3%) в группе амикацина.

Заключение

Таким образом, по результатам проспективного исследования концентрация амикацина в трахеальном аспирате достигала 157мкг/мл [147,79;185,00], что в несколько раз превышает МПК для грамотрицательных бактерий.

На фоне ингаляционного введения амикацина не отмечено возникновения нежелательных побочных реакций.

В группе с ингаляциями амикацина суммарный балл по шкале CPIS снижался достоверно быстрее, чем в группе контроля ($p\text{-value}=0,0236$).

Преобладающими возбудителями нозокомиальной пневмонии у пациентов в обеих группах являлись грамотрицательные штаммы с множественной лекарственной устойчивостью: *Kl.pneumoniae* (БЛРС+, КРЭ) (n=12), *Ps.aeruginosa* (КРЭ) (n=4), *Ac.baumannii* (КРЭ) (n=8).

При повторном анализе микробиологических исследований было отмечено снижение числа колониеобразующих единиц резистентных штаммов в группе с

ингаляционной терапией амикацином. В группе со стандартной антибактериальной терапией и ингаляционной терапией вероятность выделения новых антибиотикорезистентных штаммов была ниже, чем в группе сравнения, p -value=0,047.

Глава 5. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Частота развития нозокомиальной пневмонии в многопрофильном стационаре

Частота развития НП у пациентов в многопрофильном стационаре составила 17,1% (общее число случаев 700). Большинство случаев было зарегистрировано у пациентов в послеоперационном периоде частота развития НП была выше по сравнению с терапевтическими. Число случаев НП без ИВЛ было сопоставимо с числом НП_{ИВЛ} и составило 63(52,5%) и 57(47,5%) случаев соответственно.

По данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека в докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году» было отмечено, что частота ИСМП выше у пациентов в хирургических отделениях/стационарах: зарегистрировано 4 254 случая развития НП.

Результаты мета-анализа Melsen W. G. подтверждают высокий риск развития НП_{ИВЛ} у пациентов хирургического профиля и у пациентов с исходно среднетяжелым состоянием при поступлении в стационар [146]. По данным ряда исследований у пациентов в послеоперационном периоде на долю НП_{ИВЛ} приходится до 86 % случаев [4,102]. В нашем исследовании на долю пациентов с НП_{ИВЛ} в послеоперационном периоде пришлось 47,5% случаев.

НП_{ИВЛ} развивается примерно в трети случаев у тяжело больных пациентов с длительностью ИВЛ более чем 48 часов [57,113]. Развитие НП на фоне ИВЛ у больных в послеоперационном периоде ухудшает прогноз, увеличивает продолжительность пребывания в ОРИТ и ассоциируется с увеличением атрибутивной летальности [146].

Достоверных различий в нашем исследовании в группах по выживаемости не отмечено: смертность у больных с НП_{ИВЛ} составила n=8(42,1%) в группе амикацина и n=7(38,9%) в группе контроля соответственно (p-value=0,851).

Факторы риска развития и неблагоприятного исхода нозокомиальной пневмонии. Влияние сопутствующей патологии на риск развития нозокомиальной пневмонии

В клинических рекомендациях приводятся факторы риска развития НП: немодифицируемые состояния как сопутствующие заболевания (ХОБЛ), пониженное питание, пожилой возраст, иммуносупрессивные состояния, а также такие факторы как ИВЛ длительностью более 48 часов, трахеостомия [6].

Мы отметили, что факторами риска развития НП являются: наличие хронических заболеваний легких ($p\text{-value}=7,72\text{E-}16$), онкологические заболевания ($p\text{-value}=0,01381$), аутоиммунные ($p\text{-value}=6,297\text{E-}11$) и гематологические ($p\text{-value}=9,807\text{E-}12$), а также хронические заболевания почек ($p\text{-value}=2,33\text{E-}09$). Достоверного влияния ИМТ на прогноз в обеих группах пациентов с НП и НП_{ИВЛ} не выявлено ($p\text{-value}=0,140$).

Частота и прогноз у пациентов с НП, зависят от области хирургического вмешательства. По результатам нашего исследования частота развития НП была выше у пациентов после торакоабдоминальных ($p\text{-value}=0,00003$) и кардиохирургических вмешательств ($p\text{-value}=0,0444$). В отделении абдоминальной хирургии частота развития НП составила 8(18,2%) ОШ 0,068 (ДИ95% 0,035-0,13), НП_{ИВЛ} 27 (47,4%) ОШ 0,05(ДИ 95% 0,02-0,10). В кардиохирургическом отделении НП выявлена у 22(50,0%) ОШ 1,12(ДИ 95% 0,69-1,82), пациентов и у 10(17,5) пациентов НП_{ИВЛ} ОШ 2,56(ДИ 95% 1,24-5,80).

В отделениях хирургии инфекции выявлена достоверная связь между развитием НП и НП_{ИВЛ} и профилем оперативных вмешательств ОШ 8,35(ДИ95% 4,58-16,3) и ОШ 10,2(ДИ 95% 4,29-29,5) соответственно. А также между развитием НП_{ИВЛ} и кардиохирургическими операциями ОШ 2,56 (ДИ 95%1,24-5,80).

По данным мета-анализа He S. и соавторов было отмечено, что продление ИВЛ более 48 часов после кардиохирургического вмешательства ассоциировалось с развитием НП_{ИВЛ} в среднем у 35,2% (17,9-53%) пациентов. Также авторами

было отмечено, что развитие НП_{ИВЛ} после оперативного вмешательства увеличивало показатели летальности в 15 раз [67].

По данным исследования Тамайо Е и соавторов при развитии НП_{ИВЛ} у пациентов после кардиохирургических вмешательств уровень летальности был 49,2% [137].

По данным наблюдательного исследования Yang СК и соавторов среди пациентов (всего 165196 пациентов), перенесших оперативное вмешательство по поводу заболеваний желудочно-кишечного тракта, частота послеоперационных легочных осложнений и развитие НП в среднем была 5,8%, при этом чаще у больных после эзофагоэктомии (25,6%) и у больных после гастроэктомии (10,0%) [150]. По результатам нашего исследования частота развития НП в отделении абдоминальной хирургии также была достоверно выше по сравнению с другими отделениями: 8(18,2%) (p-value=0,00003), НП_{ИВЛ} 27 (47,4%) (p-value=9,0622e-17).

Результаты нашего исследования показали, что предикторами неблагоприятного исхода для пациентов с НП или с НП_{ИВЛ} являются: онкохирургические заболевания (p-value=0,00078), потребность в проведении ИВЛ длительностью более 2 дней (p-value=4,9e-08). В то время как, для пациентов с НП_{ИВЛ} на прогноз влияли такие факторы как потребность в введении вазопрессоров (p-value=0,017), трахеостомия (p-value=0,0001), предшествующая госпитализация (p-value=0,026), онкологические заболевания (p-value=0,001) и наличие в БАЛ *Ac.baumani* (КРЭ) (p-value=0,002).

Chiurazzi С. и соавторы отмечают увеличение риска неблагоприятного прогноза до 76% на фоне выявления флоры с МЛУ [41].

По данным ряда исследований в случае развития поздней НП_{ИВЛ} у больных в респираторных образцах (БАЛ, трахеальный аспират) выделяли преимущественно аэробные грамотрицательные микроорганизмы, такие как *P. aeruginosa*, *Kl. pneumonia* и *Acinetobacter spp.* [23,42]. Выявление бактериемии у больных с НП_{ИВЛ} ассоциировано с развитием сепсиса и высоким уровнем смертности [108].

Учитывая рост числа инфекционных осложнений, ассоциированных с возбудителями, имеющими МЛУ, предложены алгоритмы выявления факторов риска наличия возбудителей с МЛУ [6]. Среди них наиболее часто встречаются такие факторы как предшествующий прием АБП за последние 90 суток, предыдущая госпитализация за последние 3 месяца, наличие иммунодефицитного состояния, проведение иммуносупрессивной терапии и др.

В нашем исследовании большинство пациентов с НП 114(95%) относились к группе с высоким риском наличия возбудителей с МЛУ (3 тип в соответствии с национальными рекомендациями стратификации пациентов).

На проспективном этапе нашего исследования тяжесть состояния пациентов в обеих группах на момент выявления НП по шкале SAPS II составляла от 28,5 до 50,5 и 27,5 до 50,25 баллов, что также являлось предиктором выявления полирезистентной флоры и требовало назначения АБТ препаратами из группы резерва.

Razazi K. и соавторы изучили распространённость, факторы риска и прогноз у пациентов в условиях ОРИТ, при развитии НП, ассоциированной микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae*, продуцирующими БЛРС, среди носителей продуцирующих БЛРС штаммов *Enterobacteriaceae* (БЛРС-*Enterobacteriaceae*). Независимыми предикторами развития НП, вызванной БЛРС-продуцентами *Enterobacteriaceae*, у колонизированных пациентов являлись оценка по шкале SAPS II > 43 на момент поступления в ОРИТ и колонизация штаммами *Enterobacter spp.* или *K.Pneumoniae* [119]. Продление ИВЛ у больных в послеоперационном периоде увеличивает вероятность колонизации нижних отделов дыхательных путей возбудителями «госпитальной» группы с последующим развитием трахеобронхита и пневмонии [119].

Оценка вариабельности значений и прогностической значимости пресепсина у пациентов с инфекцией нижних дыхательных путей

В ряде исследований пресепсин рассматривался в качестве маркера ранней диагностики НП_{ИВЛ} и предиктора неблагоприятного прогноза у больных с внебольничной и госпитальной пневмонией [13,79,148].

Проведены клинические исследования по определению тяжести состояния пациентов с внебольничной пневмонией и 30 дневную летальность по уровню пресепсина [65,141]. Исследование Motoi Ugajin у пациентов с внебольничной пневмонией показало, что уровень пресепсина был значительно выше при поступлении у в последствии умерших пациентов (539 пг/мл; IQR, 414-832 пг/мл), по сравнению с выжившими (334 пг/мл; IQR, 223-484 пг/мл) ($p=0.001$) [141]. Результаты нашего исследования пресепсина у пациентов с НП показали высокую прогностическую значимость у пациентов с НП и НП_{ИВЛ}. Таким образом пресепсин может быть рассмотрен в качестве предиктора 30-дневной смертности у пациентов с НП.

Существуют данные ряда клинических исследований по использованию пресепсина в качестве маркера и прогностической значимости у пациентов с НП_{ИВЛ} с и без сепсиса [8,114]. В исследовании В.Н.Кохно и др. продемонстрировано повышение уровня пресепсина ранее падения индекса оксигенации и повышение суммарного балла по шкале CPIS [9].

Также в исследовании Е.А.Титова и др. продемонстрирована диагностическая значимость пресепсина для определения тяжести состояния при НП_{ИВЛ} и сепсисе: чем выше уровень ПСП, тем тяжелее пневмония и сепсис: в группе больных с пневмогенным сепсисом ПСП=1471,7±221,8 пг/мл [20].

В исследовании Војан Јовановић и др. было показано, что у пациентов с множественными травмами и потребностью в проведении ИВЛ пресепсин может рассматриваться в качестве маркера пневмонии и маркера прогностической значимости при сепсисе и септическом шоке [114]. Наши данные демонстрируют высокое диагностическое значение пресепсина у пациентов в группе с НП_{ИВЛ} и сепсисом.

В исследовании Ugajin M. показана умеренная, но значимая положительная корреляционная связь между уровнем пресепсина и уровнем креатинина [141].

Полученные нами данные согласуются с исследованиями Ugajin M., Bagshaw S.M. и Lai T.S., в которых было показано, что пресепсин в качестве

диагностического маркера сепсиса у пациентов с нарушением функции почек имеет низкую диагностическую значимость ($rs = 0,524$, $p < 0.001$) [27,84,140].

Наличие корреляции между уровнем пресепсина и сывороточным уровнем креатинина свидетельствует о необходимости более тщательного изучения уровня пресепсина у пациентов с нарушением функции почек, в частности с острым почечным повреждением, развившимся в раннем послеоперационном периоде или индуцированным сепсисом, при проведении сеансов заместительной почечной терапии .

Результаты нашего исследования имеют ряд ограничений, основным из которых является ретроспективный характер исследования. Также стоит отметить, что ретроспективный характер и сроки проведения нашего исследования не позволил нам оценить изменения показателей пресепсина в динамике.

Микробиологический мониторинг

Стартовая АБТ должна перекрывать всех этиологически значимых возбудителей НП, а также в достаточной дозе проникать в очаг инфекции. Рациональный выбор эмпирической АБТ весьма усложняется без представлений локального микробиологического мониторинга определенного стационара. В виду этого первым этапом является сбор результатов микробиологических исследований и их чувствительности к АБП в конкретном стационаре.

Этиологически значимыми возбудителями, ассоциированным с НП и НП_{ИВЛ} являются аэробные грамотрицательные микроорганизмы, такие как *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae* и *Acinetobacter spp.*.

В нашем исследовании преобладающими возбудителями у пациентов с НП_{ИВЛ} и НП являлись грамотрицательные патогены. Были выявлены полирезистентные патогены: *Acinetobacter baumannii* (КРЭ) – в 15 (31,3%) случаях, *Pseudomonas aeruginosa* (КРЭ) – в 10 (20,8%), *Klebsiella pneumoniae* (БЛРС+) – в 12 (25,0%), *Klebsiella pneumoniae* (КРЭ) – в 6 (12,5%). Однако, у пациентов с НП_{ИВЛ} отмечена более высокая частота выявления таких

возбудителей как *Acinetobacter baumani* (КРЭ), *Klebsiella* (БЛРС+), *Ps aeruginosa* (КРЭ).

Среди грамположительных патогенов частота выявления *Enterococcus faecalis* (VSE) была больше в группе НП_{ИВЛ} и составила 8(22,9%).

Исследование ЭРГИНИ приводит данные по распространенности возбудителей НИ: доминирующую позицию занимали грамотрицательные микроорганизмы - 58,8%, реже встречались грамположительные бактерии (32,8%) и грибы (8,4%). Частота штаммов неферментирующих бактерий - *P.aeruginosa* и *A.baumannii*, нечувствительных к карбапенемам, составила соответственно 40,9 % и 73,5%. Среди грамположительных микроорганизмов частота MRSA составила 48,6%, частота метициллин-резистентных штаммов среди коагулазонегативных стафилококков была выше – 81,3% [22].

Нужно отметить, что полученные нами результаты микробиологического мониторинга схожи с результатами, приведенными в исследовании ЭРГИНИ, так как респираторными патогенами в обеих группах являлись чаще всего грамотрицательные микроорганизмы с множественной лекарственной устойчивостью *Kl. pneumoniae* (БЛРС+, КРЭ), *Ps.aeruginosa* (КРЭ), *Ac.baumannii* (КРЭ).

Фармакокинетические параметры амикацина при ингаляционном введении

Ингаляционное применение антибактериальных препаратов у больных с ИНДП на протяжении длительного периода остается в поле экспериментальных и клинических исследований.

К теоретическим преимуществам ингаляционного применения АБП следует отнести вероятность увеличения концентрации препарата в очаге инфекции и низкая системная биодоступность [83]. Кроме того, ингаляционные АБП могут способствовать снижению резистентности микроорганизмов. По данным исследования Luut CE и соавторов концентрация амикацина при ингаляционном применении превышает в несколько раз МПК резистентных возбудителей, что

способствует высокой эффективности и безопасности проводимого лечения, и подтверждено в представленном нами исследовании [94].

По данным нашего фармакокинетического исследования у пациентов с НП_{ИВЛ} получены концентрации амикацина в трахеальном аспирате 157 мкг/мл [147,79;185,00]. Для возбудителей с МЛУ уровень МПК амикацина составляет для *Kl. pneumoniae* (МПК \leq 16 мг/л), *Ps.aeruginosa* (КРЭ) (МПК \leq 16 мг/л), *Ac.baumannii* (МПК \leq 16 мг/л) [12,15]. В исследовании Luyt С.-Е. и др. ингаляционного амикацина через небулайзер с вибрирующей пористой мембраной концентрация амикацина в трахеальном аспирате была C_a 976,07 мкг/мл [135,6-16127,6] [94].

Концентрация амикацина C_{Peak} в крови после ингаляционного введения была $0,82\pm 0,14$ мкг/мл. Остаточная концентрация амикацина при парентеральном введении должна быть в пределах 4-5 мкг/мл во избежание развития нефротоксичности. Таким образом достигнутая концентрация соответствует безопасному применению амикацина при ингаляционном введении.

Клиническая эффективность амикацина при ингаляционном введении

Дополнительным инструментом в диагностике и оценке динамики состояния больных с НП_{ИВЛ} остается шкала оценки легочной инфекции CPIS, несмотря на не высокие показатели чувствительности - 65% и специфичности - 64% (комбинированное ОШ-4,85, площадь под характеристической кривой - 0,748) [65,94,125,128].

В нашем исследовании в обеих группах на момент постановки диагноза были высокие показатели суммарного балла (более 7) по шкале CPIS, согласующиеся с высокой вероятностью развития ИНДП. На фоне проводимой АБТ в группах было отмечено снижение суммарного балла на 2-3 сутки (Рис. 5.1).

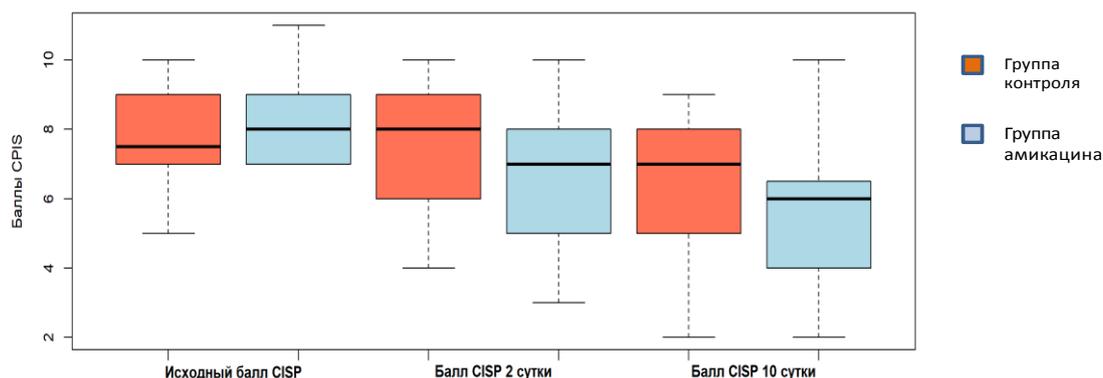


Рис. 5.1 Динамика клинической эффективности по шкале CPIS в сравниваемых группах

Исследование Singh и соавторов показало, что шкала CPIS применима как для определения продолжительности терапии, так и в качестве инструмента определения эффективности проводимой АБТ [133].

Исследование Palmer L.V. и соавторов показали возможность применения шкалы CPIS для оценки динамики и эффективности проводимой АБТ [107].

Исследования Palmer L.V. подтверждают снижение в динамике суммарного балла по шкале CPIS в группе с ингаляциями амикацина: $5,3 \pm 2,6$ vs. $8,6 \pm 2,6$ ($p=0,0008$). В нашем исследовании в группе с ингаляциями по шкале CPIS суммарный балл снижался в группе амикацина на 33%, по сравнению с группой контроля – на 15,3% ($p=0,024$) [107,108].

Тяжесть состояния пациентов на момент развития НПИВЛ в группах по шкале SAPS II варьировала от 28,5 до 50,5 и 27,5 до 50,25 баллов. В каждой из групп пациентов риск летальности по шкале APACHE превышал 55%.

Средние сроки госпитализации в ОРИТ для пациентов в группе амикацина и группе контроля не различались ($p\text{-value}=0,738$).

Результаты микробиологических исследований и их динамика на фоне ингаляционного введения амикацина

В полученных результатах при повторном анализе микробиологических исследований было отмечено снижение числа колониеобразующих единиц (КОЕ)

резистентных грамотрицательных штаммов в группе амикацина, что согласуется с клиническими исследованиями [87,106,107] (Рис. 5.2).

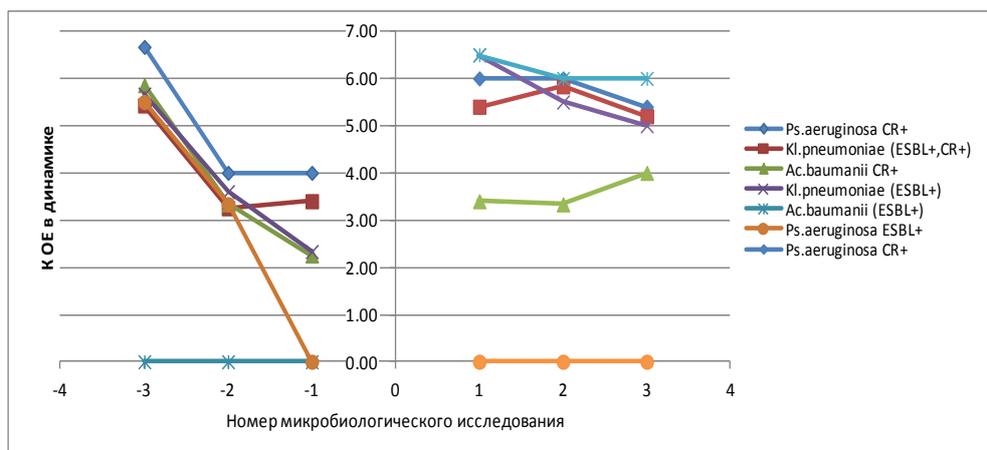


Рис. 5.2 Количественные изменения в результатах микробиологических исследований на фоне ингаляционного введения амикацина

Таким образом, выявление новых штаммов с МЛУ в группе ингаляционной терапии амикацином было ниже по сравнению с группой без применения ингаляционного амикацина: колонизация резистентными штаммами составила 10,5%, в 55,6% случаев соответственно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наблюдается высокий риск развития НП у пациентов онкологического и кардиохирургического профиля. Факторами риска развития НП являются наличие хронических заболеваний легких, онкологические заболевания, аутоиммунные и гематологические.

Согласно проведенному микробиологическому мониторингу существует высокий уровень возбудителей с МЛУ, что влечет за собой увеличение уровня смертности.

Ингаляционное применение амикацина приводит к повышению концентрации препарата в слизистой дыхательных путей, что способствует снижению колонизации микроорганизмов с МЛУ и, таким образом, может улучшить прогноз у пациентов с НП_{ивл}.

Мы считаем, что необходимо дальнейшее проведение клинических исследований ингаляционного пути введения антибактериальных препаратов, в том числе, амикацина у больных с инфекционными осложнениями на фоне ИВЛ, в частности нозокомиальным трахеобронхитом.

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 ($p\text{-value}=7,72\text{E-}16$), онкологические заболевания ($p\text{-value}=0,01381$), аутоиммунные ($p\text{-value}=6,297\text{E-}11$) и гематологические ($p\text{-value}=9,807\text{E-}12$); факторами риска неблагоприятного исхода - онкологические заболевания ($p\text{-value}=0,001$), потребность в вазопрессорах ($p\text{-value}=0,05$), трахеостомии ($p\text{-value}=2,598\text{E-}11$), длительность ИВЛ более 2 суток ($p\text{-value}=4,934\text{e-}08$), предшествующая госпитализация ($p\text{-value}=0,009$), наличие таких возбудителей, как *Ps. aeruginosa* (КРЭ) ($p\text{-value}=0,03$).

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 $0,82\pm 0,14$ мкг/мл, в трахеальном аспирате концентрация C_a достигала 157 мкг/мл [147,79;185,00]. В группе А на фоне ингаляционного введения амикацина не отмечено возникновения нежелательных побочных реакций, что свидетельствует о хорошем профиле безопасности при ингаляционном способе введения и поддержанию 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 АРАСНЕ - 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* (КРЭ), *Pseudomonas aeruginosa* (КРЭ), *Klebsiella pneumoniae* БЛРС, *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 бронхоальвеолярной жидкости, рассмотреть возможность включения дополнения в инструкцию по применению рекомендаций по ингаляционному назначению пациентам с нозокомиальной пневмонией.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation - шкала оценки острых и хронических функциональных изменений
CPIS	Clinical Pulmonary Infection Score - Клиническая шкала легочной инфекции
ELF	Epithelial lining fluid - жидкость эпителиальной выстилки
БЛРС	Extended-spectrum beta-lactamase - бета-лактамазы расширенного спектра
IVAC	infectionrelated ventilator-associated complication-связанное с инфекцией осложнение, развившееся на фоне ИВЛ
MRSA	Methicillin-resistant Staphylococcus aureus- метициллин-резистентный Staphylococcus aureus
PCT	прокальцитонин
SAPS II	New Simplified Acute Physiology Score - Новая упрощенная шкала оценки острых функциональных изменений
SOFA	Sepsis Oriented Failure Assessment - динамическая оценка выраженности органной недостаточности
VAC	ventilatorassociated condition -состояние, связанное с ИВЛ
VAE	событие, связанное с ИВЛ - ventilator-associated event
VAP	возможная пневмония на фоне ИВЛ
VSE	vancomycin-sensitive enterococcus – ванкомицин чувствительный enterococcus
АБГ	антибактериальный препарат
АБТ	антибактериальная терапия
АГ	артериальная гипертензия
АД	артериальное давление
БАЛ	Бронхоальверлярный лаваж
ВБИ	внутрибольничных инфекций
БЛРС	Бета-лактамаза расширенного спектра

ВНОК	Всероссийское научное общество кардиологов
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ВТБ	вентилятор-ассоциированным трахеобронхитом
ГКС	глюкокортикостероиды
ГСИ	гнойно-септические инфекции
ДАД	диастолическое артериальное давление
ДВС	синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
ЗЩ	защищенная щетка
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИМВП	инфекции мочевыводящих путей
ИМТ	индекс массы тела
ИОХВ	инфекции области хирургических вмешательств
ИСМП	инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
КЖ	качество жизни
КОЕ	колониеобразующая единица
КРЭ	Карбапенем-резистентные энтеробактерии
ЛС	лекарственные средства
МКБ	мочекаменная болезнь почек
МЛУ	множественная лекарственная устойчивость
МНН	международное непатентованное название
МПК	минимальная подавляющая концентрация
НДП	нижние дыхательные пути
НИ	нозокомиальные инфекции
НОДП	Нижние отделы дыхательных путей
НП	нозокомиальная пневмония
НП _{ИВЛ}	ИВЛ-ассоциированная нозокомиальная пневмония
НПР	Нежелательная лекарственная реакция
НТ _{ИВЛ}	ИВЛ-ассоциированный трахеобронхит

ОДН	острая дыхательная недостаточность
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ОРДС	Острый респираторный дистресс синдром
ОРИТ	Отделение реанимации и интенсивной терапии
ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
ПОН	полиорганная недостаточность
ПРВ	Полирезистентные возбудители
ПФК	площадь под фармакокинетической кривой
РКИ	рандомизированные клинические исследования
САД	систолическое артериальное давление
СД	сахарный диабет
СКФ	скорость клубочковой фильтрации
СРБ	С-реактивный белок
ССВР	синдром системной воспалительной реакции
ССЗ	сердечнососудистые заболевания
ТА	трахеальная аспирация
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ	Ультразвуковое исследование
ФД	фармакодинамика
ФК	фармакокинетика
ФР	фактор риска
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭКГ	электрокардиография
ЭТА	эндотрахеальная аспирация
ЭхоКГ	эхокардиография

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акимкин В.Г. и др. Оптимизация системы мер борьбы и профилактики инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в Российской Федерации // Вестник ВШОУЗ. 2018. Т. 1. № 11. С. 17–26.
2. Вельков В.В. Пресепсин – ранний высокоэффективный биомаркер сепсиса. Пушкино, Московская область: ЗАО "Диакон", 2014. 1-11 с.
3. Гайдышев И.П. Моделирование стохастических и детерминированных систем: Руководство пользователя программы AtteStat. 2015
4. Гельфанд, Б.Р. Белоцерковский, Б.З. Милюкова, И.А. Гельфанд Е.Б. Эпидемиология и нозологическая структура нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара // Инфекции в хирургии. 2014. Т. 4. С. 24–36.
5. Гельфанд Б.Р. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых (Национальные рекомендации) // 2009. С. 100–142.
6. Гельфанд Б.Р. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Российские национальные рекомендации. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2016. 176 с.
7. Герасимов А.Н. Медицинская статистика. 2007, 488 с.
8. Иошиказу О., Томэ Р. Пресепсин: новый биомаркер для прогнозирования и диагностики сепсиса // Лаборатория. Журнал для врачей. 2014. С. 1–7.
9. Кохно В.Н. и др. Влияние искусственных дыхательных путей на исходы интенсивной терапии пожилых пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения // Вестник новых медицинских технологий. 2017. Т. 24. № 1. С. 103–108.
10. Кузовлев А.Н. и др. Ингаляционные антибиотики в реаниматологии. Москва: Федеральное агентство научных организаций федеральное государственное бюджетное научное учреждение «федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» нии общей реаниматологии им. В.А. Неговского, 2017. 1-29 с.
11. Морозова Т. и др. Диагностическое значение референсных показателей

- маркера сепсиса пресепсина у пациентов с нозокомиальной пневмонией // Клиническая фармакология и терапия. 2018. Т. 27. № 2. С. 62–69.
12. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Клинические рекомендации "Определение чувствительности микроорганизмов к антимикробным препаратам". 2018-03. С.1-206.
 13. Петров А.А. и др. Практические аспекты использования биомаркеров в диагностике нозокомиальной пневмонии: анализ литературы и собственные исследования // Клиническая фармакология и терапия. 2018. Т. 27. № 2. С. 50–55.
 14. Правительство, Российской Федерации. Распоряжение Правительства РФ от 25 сентября 2017 г. № 2045-р О Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в РФ на период до 2030 г. 4 октября 2017 // 2017.
 15. Решедько Г.К. и др. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности // Болезни и возбудители. 2006. Т. 8. № 3. С. 243–259.
 16. Российская ассоциация специалистов по хирургическим инфекциям и др. Программа СКАТ (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. Москва: ООО «Типография ГАРТ», 2017. 1-132 с.
 17. Руднов В.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению тяжелого сепсиса и септического шока в лечебно-профилактических организациях. Санкт-Петербург: , 2016. 94 с.
 18. Руднов В.А., Бельский Д.В., Дехнич А.В. Инфекции в ОРИТ России: результаты национального многоцентрового исследования // Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер. 2011. Т. 13. № 4. С. 294–304.
 19. Руднов В.А., Кулабухов В.В. Сепсис-3: обновленные ключевые положения, потенциальные проблемы и дальнейшие практические шаги //

- Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2016. Т. 13. № 4. С. 4–11.
20. Титова Е.А., Эйрих А., Титова З.А. Роль пресепсина в диагностике и оценке тяжести течения сепсиса и тяжелой пневмонии // *Терапевтический архив*. 2018. Т. 11. С. 2–5.
 21. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 год. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. 254 с.
 22. Яковлев С.В. и др. Распространенность и клиническое значение нозокомиальных инфекций в лечебных учреждениях России: исследование ЭРГИНИ // *Антибиотики и химиотерапия*. 2016. Т. 61. № 5–6. С. 32–42.
 23. Яковлев С.В. и др. Программа Контроля Антимикробной Терапии (СКАТ) при оказании стационарной медицинской помощи. Российские клинические рекомендации. Москва: Издательство «Перо», 2018. 156 с.
 24. LSI Mediense Corporation. PATHFAST Иммунохемилюминесцентный анализатор. Москва: ЗАО 'Диакон-лаб', 2014. 10 с.
 25. Aloush V. и др. Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Risk Factors and Clinical Impact // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2006. Т. 50. № 1. С. 43–48.
 26. Alves A.E., Pereira J.M. Antibiotic therapy in ventilator-associated tracheobronchitis: a literature review // *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018. Т. 30. № 1. С. 80–85.
 27. Awad S.S. и др. A phase 3 randomized double-blind comparison of ceftobiprole medocaril versus ceftazidime plus linezolid for the treatment of hospital-acquired pneumonia // *Clin. Infect. Dis.* 2014. Т. 59. № 1. С. 51–61.
 28. Bagshaw S.M. и др. Early acute kidney injury and sepsis: a multicentre evaluation // *Crit. Care*. 2008. Т. 12. № 2. С. 1–9.
 29. Bassetti M., Welte T., Wunderink R.G. Treatment of Gram-negative pneumonia in

- the critical care setting: is the beta-lactam antibiotic backbone broken beyond repair? // *Crit. Care*. 2016. T. 20. № 1. С. 19.
30. Bauer Larry A., *Applied Clinical Pharmacokinetics*, Washington New York. 2004. <https://doi:10.1036/0071476288>
 31. Bodmann K.F., Grabein B. Recommendations for empiric parenteral initial antibiotic therapy of bacterial diseases in adults: Update 2010 // *GMS Infect. Dis.* 2014. T. 2. С. 5.
 32. Bogaerts P. и др. Analytical validation of a novel high multiplexing real-time PCR array for the identification of key pathogens causative of bacterial ventilator-associated pneumonia and their associated resistance genes // 2013. № October 2012. С. 340–347.
 33. Bréchet N. и др. Procalcitonin to guide antibiotic therapy in the ICU // *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2015. T. 46. С. S19–S24.
 34. Brogi E. и др. Thoracic ultrasound for pleural effusion in the intensive care unit : a narrative review from diagnosis to treatment // 2017. С. 1–11.
 35. Carmeli Y, Eliopoulos G, Mozaffari E S.M. Health and economic outcomes of vancomycin-resistant enterococci.// *Arch Intern Med*. 2002. T. 162. № 19. С. 2223–8.
 36. Center for Disease Control and Prevention. Adult Ventilator-Associated Event (VAE) Protocol. // *NHSN VAE Surveill*. 2017. № January. С. 1–44.
 37. Chalmers J.D. и др. Epidemiology , Antibiotic Therapy , and Clinical Outcomes in Health Care – Associated Pneumonia : A UK Cohort Study // *Epidemiol. Outcomes HCAP*. 2011. T. 53. № July. С. 107–113.
 38. Chance S.M., Cripps M.W., Minshall C.T. Ventilator-Associated Pneumonia New Definitions // *Crit. Care Clin*. 2017. T. 33. № 2. С. 277–292.
 39. Chastre J. и др. Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator-associated pneumonia: A multicenter, randomized study // *Crit. Care Med*. 2008. T. 36. № 4. С. 1089–1096.
 40. Chastre J., Fagon J.-Y. Ventilator-associated Pneumonia // *Am J Respir Crit Care Med*. 2002. T. 165. № 23. С. 867–903.

41. Chiurazzi C., Motos-Galera A., Torres A. Early Identification of Ventilator-associated Pneumonia Causative Pathogens: Focus on the Value of Gram-stain Examination // *Annu. Updat. Intensive Care Emerg. Med.* 2015. C. 3–14.
42. Christian G. Giske, Dominique L. Monnet, Otto Cars Y.C. MINIREVIEW Clinical and Economic Impact of Common Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacilli // *Antimicrob. Agents Chemother.* 2008. T. 52. № 3. C. 813–821.
43. Clark NM, Patterson J L.J. Antimicrobial resistance among gram-negative organisms in the intensive care unit // *Curr Opin Crit Care.* 2003. T. 9. № 5. C. 413–23.
44. Crandon J.L. и др. Pharmacodynamics of carbapenems for the treatment of *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: associations with clinical outcome and recurrence // *J. Antimicrob. Chemother.* 2016. T. 71. № June. C. 1534–2537.
45. Croce M. а и др. The futility of the clinical pulmonary infection score in trauma patients. // *J. Trauma.* 2006. T. 60. № 3. C. 523-7-8.
46. Davis J. A Second Breadth: Hospital-Acquired Pneumonia in Pennsylvania, Nonventilated versus Ventilated Patients // *Pennsylvania Patient Saf. Auth.* 2018. T. 15. № 3. C. 1–12.
47. Davis J., Finley E. The Breadth of Hospital-Acquired Pneumonia: Nonventilated versus Ventilated Patients in Pennsylvania // *Pennsylvania Patient Saf. Advis.* 2012. T. 9. № 3.
48. Dennesen P.J.W. и др. Resolution of infectious parameters after antimicrobial therapy in patients with ventilator-associated pneumonia // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001. T. 163. № 6. C. 1371–1375.
49. Diazgranados C.A. и др. Comparison of Mortality Associated with Vancomycin-Resistant and Vancomycin- Susceptible Enterococcal Bloodstream Infections : A Meta-analysis // *CID.* 2005. T. 41. № 8. C. 327–333.
50. Dudeck M.A. и др. National Healthcare Safety Network (NHSN) report, data summary for 2012, Device-associated module // *Am. J. Infect. Control.* 2013. T. 41. № 12. C. 1148–1166.

51. Dugernier J. и др. Aerosol delivery during invasive mechanical ventilation : a systematic review // 2017. С. 1–11.
52. Esicm E.R.S. и др. International ERS / ESICM / ESCMID / ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia // Eur Respir J. 2017. Т. 50. С. 1–26.
53. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Annual epidemiological report on communicable diseases in Europe 2008. Stockholm: , 208AD. 332 с.
54. Falcone M. и др. Healthcare-associated pneumonia: Diagnostic criteria and distinction from community-acquired pneumonia // Int. J. Infect. Dis. 2011. Т. 15. № 8. С. e545–e550.
55. Food and Drug Administration (FDA)- [сайт].URL:<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-antibacterial-drug-treat-serious-lung-disease-using-novel-pathway-spur-innovation>.
56. Fierobe L. и др. An outbreak of imipenem-resistant *Acinetobacter baumannii* in critically ill surgical patients // Infect Control Hosp Epidemiol. 2001. Т. 22. № 1. С. 35–40.
57. Forel J. и др. Ventilator-associated pneumonia and ICU mortality in severe ARDS patients ventilated according to a lung-protective strategy // 2012. № March 2006.
58. François B. и др. Safety and pharmacokinetics of an anti-PcrV PEGylated monoclonal antibody fragment in mechanically ventilated patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. // Crit. Care Med. 2012. Т. 40. № 8. С. 2320–6.
59. Gall JR, Lemeshow S S.F. Le. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. // JAMA. 1993. Т. 270. № 24. С. 2957–63.
60. Gerritsen M.G. и др. Improving early diagnosis of pulmonary infections in patients with febrile neutropenia using low-dose chest computed tomography // PLoS One. 2017. Т. 12. № 2. С. 1–13.
61. Giavarina D., Hospital S.B. Determination of reference interval for presepsin , an

- early marker for sepsis // 2015. T. 25. № 1. C. 1–6.
62. Giuliano K.K., Baker D., Msn B.Q. The epidemiology of nonventilator hospital-acquired pneumonia in the United States // *AJIC Am. J. Infect. Control.* 2018. T. 46. № 3. C. 322–327.
63. Gonzales, R. D., Schreckenberger, P. C., Graham, M. B., Kelkar, S., DenBesten, K., Quinn J.P. Infections due to vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* resistant to linezolid. // *Lancet Infect Dis.* 2001. T. 357. № 9263. C. 1179.
64. Gupta D. и др. Guidelines for Diagnosis and Management of Community and Hospital Acquired Pneumonia in Adults : Joint ICS / NCCP (I) Recommendations // 2012. T. 2756823. № I.
65. Ham J.Y., Song K.E. A Prospective Study of Presepsin as an Indicator of the Severity of Community-Acquired Pneumonia in Emergency Departments: Comparison with Pneumonia Severity Index and CURB-65 Scores // *Am. Soc. Clin. Pathol.* 2019. T. XX. C. 1–6.
66. Hammerum A.M. и др. Identification of vat (E-3), a Novel Gene Encoding Resistance to Quinupristin-Dalfopristin in a Strain of *Enterococcus faecium* from a Hospital Patient in the United Kingdom // 2001. T. 45. № 2. C. 645–646.
67. He S. и др. Ventilator-associated pneumonia after cardiac surgery : A meta-analysis and systematic review // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2014. T. 148. № 6. C. 3148–3155.e5.
68. Hites M, Taccone FS, Wolff F et al. Case-control study of drug monitoring of β -lactams in obese critically ill patients. // *Antimicrob Agents Chemother.* 2013. T. 57. C. 708–715.
69. Ismail Cinel, MD, PhD; Steven M. Opal M. Molecular biology of inflammation and sepsis: A primer // 2009. T. 37. № 1. C. 291–304.
70. Jenkins SG, Fisher AC, Peterson JA et al. Meta-analysis of doripenem vs comparators in patients with pseudomonas infections enrolled in four phase III efficacy and safety clinical trials. // *Curr Med Res Opin.* 2009. T. 25. C. 3029–3036.
71. Jorens P.G. Sticking to an Old Definition of Ventilator-Associated Pneumonia Is Not Old-Fashioned // *Respir. Care.* 2016. T. 61. № 3. C. 390–392.

72. Julien Amour, Aurélie Birenbaum, Olivier Langeron Y.L.M.M.B. Influence of renal dysfunction on the accuracy of procalcitonin for the diagnosis of postoperative infection after vascular surgery // *Crit Care Med.* 2008. T. 36. № 4. С. 1147–1154.
73. Kalil A.C. и др. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society // *Clin. Infect. Dis.* 2016b. T. 63. № 5. С. e61–e111.
74. . Karlsson S. и др. Predictive value of procalcitonin decrease in patients with severe sepsis: a prospective observational study // *Crit. Care.* 2010. T. 14. № 6. С. R205.
75. Kellum J. а и др. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury // *Kidney Int. Suppl.* 2012. T. 2. № 1. С. 1–138.
76. Kieninger A.N., Lipsett P.A. Hospital-Acquired Pneumonia: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment // *Surg. Clin. North Am.* 2009. T. 89. № 2. С. 439–461.
77. Klompas M. SEt a short course but follow the patient's course for ventilator-associated pneumonia // *CHEST J.* 2013. T. 144. № 6. С. 1745–1747.
78. Klompas M., Kleinman K. M.M. Descriptive epidemiology and attributive morbidity of ventilator-associated events // *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2014. T. 35. № 5. С. 502.
79. Klouche K. и др. Diagnostic and prognostic value of soluble CD14 subtype (Presepsin) for sepsis and community - acquired pneumonia in ICU patients // *Ann. Intensive Care.* 2016. T. 6. № 59. С. 1–11.
80. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP Z.J. APACHE II: a severity of disease classification system // *Crit Care Med.* 1985. T. 13. № 10. С. 818–29.
81. Kohlenberg A, Schwab F, Behnke M, Geffers C G.P. Pneumonia associated with invasive and noninvasive ventilation: an analysis of the German nosocomial infection surveillance system database // *Intensive Care Med.* 2010. T. 36. № 6. С. 971–8.
82. Kollef M.H. и др. A randomized trial of 7-day doripenem versus associated pneumonia // *Crit. Care.* 2012. T. 16. С. 2–17.
83. Kollef M.H., Hamilton C.W., Montgomery A.B. Aerosolized antibiotics: do they

- add to the treatment of pneumonia? // *Curr Opin Infect Dis.* 2013. T. 26. № 6.
84. Laessig K.A. End Points in Hospital Acquired Pneumonia and/or Ventilator-Associated Pneumonia Clinical Trials: Food and Drug Administration Perspective // *Clin. Infect. Dis.* 2010. T. 51. № S1. C. S117–S119.
85. Lai T. и др. Risk of developing severe sepsis after acute kidney injury: a population-based cohort study // *Crit. Care.* 2013. T. 17. № 5. C. 1.
86. Landman D, Quale JM, Mayorga D, Adedeji A, Vangala K, Ravishankar J, Flores C B.S. Citywide clonal outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* in Brooklyn, NY: the preantibiotic era has returned. // *Arch Intern Med.* 2002. T. 162. № 13. C. 1515–20.
87. Lin Q. и др. Pentraxin 3 in the assessment of ventilator-associated pneumonia: An early marker of severity // *Hear. Lung J. Acute Crit. Care.* 2013. T. 42. № 2. C. 139–145.
88. Ling, M. L., Ang, A., Wee, M., Wang G.C. A nosocomial outbreak of multiresistant *Acinetobacter baumannii* originating from an intensive care unit. // *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2001. T. 22. № 1. C. 48–9.
89. Liu C. и др. Aerosolized Amikacin as Adjunctive Therapy of Ventilator-associated Pneumonia Caused by Multidrug-resistant Gram-negative Bacteria: A Single-center Randomized Controlled Trial // *Chin. Med. J. (Engl).* 2017. T. 130. № 10. C. 1197–1201.
90. Loke Y.K. и др. Value of severity scales in predicting mortality from community-acquired pneumonia: systematic review and meta-analysis. // *Thorax.* 2010. T. 65. № 10. C. 884–890.
91. Lu Q. и др. Pharmacokinetics and safety of panobacumab: Specific adjunctive immunotherapy in critical patients with nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia // *J. Antimicrob. Chemother.* 2011. T. 66. № 5. C. 1110–1116.
92. Luna C.M. и др. Appropriateness and delay to initiate therapy in ventilator-associated pneumonia // *Eur. Respir. J.* 2006. T. 27. № 1. C. 158–164.
93. Luna C.M. Resolution of ventilator-associated pneumonia. 2003 // *Crit Care Med.*

2003. Т. 31. № 3. С. 676–82.
94. Luyt С. и др. NKTR-061 (Inhaled Amikacin) BID Achieves High Epithelial Lining Fluid Concentrations in Pneumonic Portions of Lung // 2005. Т. 61. С. 2001.
95. Luyt С.Е. и др. Pharmacokinetics and lung delivery of PDDS-aerosolized amikacin (NKTR-061) in intubated and mechanically ventilated patients with nosocomial pneumonia // Crit. Care. 2009. Т. 13. № 6. С. 1–10.
96. Luyt CE, Bréchet N, Combes A et al. Delivering antibiotics to the lungs of patients with ventilator associated pneumonia: an update. // Expert Rev Anti Infect Ther. 2013. Т. 11. С. 511–521.
97. Luyt CE, Chastre J, Fagon JY the V.T.G. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator associated pneumonia // Intensive Care Med. 2004. Т. 30. С. 844–852.
98. MacVane S.H., Kuti J.L., Nicolau D.P. Clinical pharmacodynamics of antipseudomonal cephalosporins in patients with ventilator-associated pneumonia // Antimicrob. Agents Chemother. 2014. Т. 58. № 3. С. 1359–1364.
99. Magill S.S. и др. Multistate Point-Prevalence Survey of Health Care–Associated Infections // N. Engl. J. Med. 2014. Т. 370. № 13. С. 1198–1208.
100. Magill S.S. и др. Incidence and Characteristics of Ventilator-Associated Events Reported to the National Healthcare Safety Network in 2014* // Crit. Care Med. 2016. Т. 44. № 12. С. 2154–2162.
101. Mangili A. и др. Daptomycin-Resistant, Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Bacteremia // 2005. Т. 40. С. 1058–1060.
102. Masterton RG1, Galloway A, French G, Street M, Armstrong J, Brown E, Cleverley J, Dilworth P, Fry C, Gascoigne AD, Knox A, Nathwani D, Spencer R W.M. 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. Т. 62. № 1. С. 5–34.
103. Mitchell B.G. и др. Strategies to reduce non-ventilator-associated hospital-acquired pneumonia: A systematic review // Infect. Dis. Heal. 2019. № xxxx. С. 1–

- 11.
104. Muscedere J1, Dodek P, Keenan S, Fowler R, Cook D H.D.V.G.C. and the C.C.C.T.G. Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Prevention // *J Crit Care*. 2008. T. 23. № 1. C. 126–37.
105. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Pneumonia in adults: diagnosis and management. Clinical guideline. , 2014. 1-27 c.
106. Nseir S. и др. Impact of ventilator-associated pneumonia on outcome in patients with COPD // *Chest*. 2005. T. 128. № 3. C. 1650–1656.
107. Pai M.P. и др. Risk Factors Associated with the Development of Infection with Linezolid- and Vancomycin- Resistant *Enterococcus faecium* // 2002. T. 35. C. 1269–1272.
108. Palmer L.B., Smaldone G.C. Reduction of bacterial resistance with inhaled antibiotics in the intensive care unit // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2014. T. 189. № 10. C. 1225–1233.
109. Palmer Lucy B.; Gerald C. Smaldone; Aerosolized antibiotics and ventilator-associated tracheobronchitis in the intensive care unit // *Curr Opin Crit Care*. 2009. T. 36. № 7. C. 3–5.
110. Parker S.L. и др. Population pharmacokinetics of fosfomicin in critically ill patients // *Antimicrob. Agents Chemother*. 2015. T. 59. № 10. C. 6471–6476.
111. Pasquale M. Di и др. Non-Intensive Care Unit Acquired Pneumonia: A New Clinical Entity ? // *Int. J. Mol. Sci*. 2016. T. 17. № 3. C. 1–14.
112. Pillai S.K. и др. Linezolid Resistance in *Staphylococcus aureus* : Characterization and Stability of Resistant Phenotype // T. 3. C. 1603–1607.
113. Pneumonia H. American Thoracic Society Documents // 2005. T. 171. C. 388–416.
114. Pregled V. и др. Prognostic value of presepsin (soluble CD14-subtype) in diagnosis of ventilator-associated pneumonia and sepsis in trauma patients Prognosti č ka vrednost presepsina (solubilnog CD 14-podtipa) u dijagnozi pneumonija povezanih sa mehani č kom ventilaci // *Vojnosanit. Pregl*. 2018. T. 75. № 10. C.

- 968–977.
115. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic ‘blind’ bronchoalveolar lavage fluid. // *Am Rev Respir Dis*. 1991. Т. 143. С. 1121–1129.
116. Quinn J.P. и др. Emergence of Daptomycin Resistance in *Enterococcus faecium* during Daptomycin Therapy // 2005. Т. 49. № 4. С. 1664–1665.
117. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0, 2008
118. Ramírez-Estrada S., Borgatta B., Rello J. *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia management // *Infect. Drug Resist*. 2016. Т. 9. С. 7–18.
119. Razazi K. и др. Frequency , associated factors and outcome of multi - drug - resistant intensive care unit-acquired pneumonia among patients colonized with extended - spectrum β - lactamase - producing *Enterobacteriaceae* // *Ann. Intensive Care*. 2017. Т. 7. № 61. С. 1–7.
120. Rhodes A. и др. *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock* : 2016. 2017.
121. Roberts J.A. и др. DALI: Defining antibiotic levels in intensive care unit patients: Are current β -lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? // *Clin. Infect. Dis*. 2014. Т. 58. № 8. С. 1072–1083.
122. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. // *Lancet Infect Dis*. 2014. Т. 14. С. 498–509.
123. Roberts JA L.J. Antibacterial dosing in intensive care: pharmacokinetics, degree of disease and pharmacodynamics of sepsis. // *Clin Pharmacokinet*. 2006. Т. 45. С. 755–773.
124. Rotstein C. и др. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. // *Can. J. Infect. Dis. Med. Microbiol.* / AMMI Canada. 2008. Т. 19. № 1. С. 19–53.

125. Saied W.I. и др. A Comparison of the Mortality Risk Associated With Ventilator-Acquired Bacterial Pneumonia and Nonventilator ICU-Acquired Bacterial Pneumonia/ Crit. Care Med. 2019. Т. 47. № 3. С. 345–352.
126. Salluh J.I.F., Souza-dantas V.C., Po P. The current status of biomarkers for the diagnosis of nosocomial pneumonias // 2017. Т. 23. С. 391–397.
127. Schurink C.A.M. и др. Clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: Accuracy and inter-observer variability // Intensive Care Med. 2004. Т. 30. № 2. С. 217–224.
128. Schwaber M.J. и др. Treatment with a Broad-Spectrum Cephalosporin versus Piperacillin-Tazobactam and the Risk for Isolation of Broad-Spectrum Cephalosporin-Resistant Enterobacter Species // Antimicrob. Agents Chemother. 2003. Т. 47. № 6. С. 1882–1886.
129. Seligman R. и др. Decreases in procalcitonin and C-reactive protein are strong predictors of survival in ventilator-associated pneumonia // Crit. Care. 2006b. Т. 10. № 5. С. 1–9.
130. Shan J. и др. Diagnostic Accuracy of Clinical Pulmonary Infection Score for Ventilator-Associated Pneumonia : A Meta-analysis // 2011. С. 1087–1094.
131. Short E. и др. Disposition of linezolid or daptomycin in Enterococcal bloodstream infections according to vancomycin resistant Enterococcus colonization // 2014. С. 1–3.
132. Siegel J.D. и др. Management of organisms In Healthcare Settings , 2006 // 2017.
133. Singh N. и др. Short-course Empiric Antibiotic Therapy for Patients with Pulmonary Infiltrates in the Intensive Care Unit A Proposed Solution for Indiscriminate Antibiotic Prescription // Am J Respir Crit Care Med. 2000. Т. 162. С. 505–511.
134. Song, X., Srinivasan, A., Plaut, D., Perl T.M. Effect of nosocomial vancomycin-resistant enterococcal bacteremia on mortality, length of stay, and costs // Infect Control Hosp Epidemiol. 2003. Т. 24. № 4. С. 251–256.
135. Sopena N. и др. Risk factors for hospital-acquired pneumonia outside the intensive care unit : A case-control study // Am. J. Infect. Control. 2014. Т. 42. № 1.

- C. 38–42.
136. Stenlund M., Sjö Dahl R., Pia Yngman-Uhlin R. Incidence and potential risk factors for hospital-acquired pneumonia in an emergency department of surgery. // *Int J Qual Heal. Care.* 2017. T. 29. № 2. C. 290–294.
137. Stephen J. Wilson, Cynthia J. Knipe, Madeline J. Zieger, Kari M. Gabehart, Joyce E. Goodman, Helen M. Volk R.S. Direct costs of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* in the burn unit of a public teaching hospital // *Am. J. Infect. Control.* 2004. T. 32. № 6. C. 342–344.
138. Sydnor E.R.M., Perl T.M. Hospital epidemiology and infection control in acute-care settings // *Clin. Microbiol. Rev.* 2011. T. 24. № 1. C. 141–173.
139. Tamayo E. и др. Ventilator-associated pneumonia is an important risk factor for mortality after major cardiac surgery. // *J Crit Care.* 2012. T. 27. № 1. C. 18–25.
140. Torres A. и др. Summary of the international clinical guidelines for the management of pneumonia // *ERJ Open Res.* 2018. T. 4. № 2. C. 1–10.
141. Ugajin M. и др. Impact of initial plasma presepsin level for clinical outcome in hospitalized patients with pneumonia // *J. Thorac. Dis.* 2019. T. 3. № 74. C. 1–10.
142. Urban C., Segal-maurer S., Rahal J.J. Considerations in Control and Treatment of Nosocomial Infections Due to Multidrug- Resistant *Acinetobacter baumannii* Mechanisms of resistance // 2003. T. 36.
143. Vincent J.L. и др. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure // *Intensive Care Med.* 1996. T. 22. № 7. C. 707–710.
144. Volpicelli G. и др. International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound // 2012. C. 577–591.
145. Wesley H.S. и др. High Discordance of Chest X-ray and CT for Detection of Pulmonary Opacities in ED Patients: Implications for Diagnosing Pneumonia // *Am J Emerg Med.* 2014. T. 31. № 2. C. 401–405.
146. Wilhelmina G. Melsen; Maroeska M. Rovers. Estimating the attributable mortality of ventilator-associated pneumonia from randomized prevention studies // *Crit. Care Med.* 2011. T. 39(12). № SPEC. ISS. C. 2736–2742.

147. World Health Organization. Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide Clean Care is Safer Care. , 2011. 40 с.
148. Wu J. и др. Accuracy of Presepsin in Sepsis Diagnosis : A Systematic Review and Meta-Analysis // 2015. Т. 78. С. 1–15.
149. Wunderink R.G. и др. Linezolid in methicillin-resistant staphylococcus aureus nosocomial pneumonia: A randomized, controlled study // Clin. Infect. Dis. 2012. Т. 54. № 5. С. 621–629.
150. Yang C.K. и др. ScienceDirect Pulmonary complications after major abdominal surgery : National Surgical Quality Improvement Program analysis // J. Surg. Res. 2015. Т. 1. № April. С. 1–9.
151. Zagli G. и др. Diagnosis of Ventilator-Associated Pneumonia: A Pilot, Exploratory Analysis of a New Score Based on Procalcitonin and Chest Echography // CHEST J. 2014. Т. 146. № 6. С. 1578–1585.
152. Zampieri F.G. Nebulized antibiotics for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis // Crit. Care. 2015. С. 19–150.
153. Zilberberg M.D.D., Shorr A.F.F. Ventilator-Associated Pneumonia: The Clinical Pulmonary Infection Score as a Surrogate for Diagnostics and Outcome // Clin. Infect. Dis. 2010. Т. 51. № S1. С. S131–S135.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Индивидуальная регистрационная карта пациента (ретроспективный этап исследования)

Индивидуальный регистрационный номер пациента _____

№ истории болезни _____ Возраст ___ Пол ___ Отделение _____

Дата поступления и выписки из стационара _____

Основной диагноз _____

Дата постановки диагноза НП_{ИВЛ}. Вес _____ кг Рост _____ см ИМТ _____ кг/м²

Оперативное вмешательство (тип) _____

Длительность ИВЛ (дни) _____

Послеоперационные осложнения (неинфекционного генеза) _____

Наличие инфекционных осложнений в послеоперационном периоде (сутки развития, тип осложнения) _____

Эмпирическая АБТ (препарат, доза, длительность) _____

Результаты микробиологического исследования (локус, выделенный микроорганизм) _____

Основные лабораторно-инструментальные данные по пациенту:

Лабораторный показатель	Сутки
пресепсин	+
Креатинин	+
Расчет клиренса креатинина и СКФ	+
Рентгенография ОГК	+
КТ ОГК	+
CRIS	+

Исход заболевания: _____

Дата _____ подпись врача исследователя _____

Приложение 2

Индивидуальная регистрационная карта пациента (проспективный этап исследования)

Индивидуальный регистрационный номер пациента _____

№ истории болезни _____

Возраст _____ Пол _____ Отделение _____

Дата поступления и выписки из стационара _____

Основной диагноз _____

Дата постановки диагноза НП_{ИВЛ}: _____Вес _____ кг Рост _____ см ИМТ _____ кг/м²

Аллергоанамнез _____

Оперативное вмешательство (дата, характер и длительность) _____

Длительность искусственной вентиляции легких(дни)

Инфекционные осложнения _____

Послеоперационные осложнения (неинфекционного генеза) _____

Эмпирическая АБТ (препарат, доза, длительность) _____

Название препарата (МНН)	Путь введения	дозы	Длительность
		Мг* р/сутки	

Наличие инфекционных осложнений в послеоперационном периоде (сутки развития, тип осложнения) _____

Результаты микробиологического исследования (локус, выделенный микроорганизм) _____

Результаты микробиологического исследования (локус, выделенный микроорганизм, чувствительность к АБП) в динамике (КОЕ) _____

Основные лабораторно-инструментальные данные по пациенту (Расчет баллов по шкалам):

Лабораторный показатель	Контроль на 2 сут	Контроль на 10 сут
лейкоциты	+	+
Гематокрит	+	+
pH	+	+
К, Натрий	+	+
Бикарбонат	+	+
Мочевина	+	+
Креатинин	+	+
Расчет клиренса креатинина и СКФ	+	+
Альбумин	+	+
Билирубин	+	+
Рентгенография ОГК	+	+
КТ ОГК	+	+
CPIS	+	+
APACHE	+	+
SAPS II	+	+

Анализ нежелательных побочных реакций. Тип реакции.

Исход заболевания: _____

Замечания, комментарии: _____

Дата _____ подпись врача исследователя _____

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Амикацин

Амикацин. Латинское название вещества Амикацин Amikacinum
(род. Amikacini)

Химическое название - (S)-0-3-Амино-3-дезоксид-альфа-D-глюкопиранозил
(1-6)-0-[6-амино-6-дезоксид-альфа-D-глюкопиранозил-(1-4)-N1-(4-амино 2-
гидрокси-1-оксобутил)-2-дезоксид-D-стрептамин (в виде сульфата)

Брутто-формула -C₂₂H₄₃N₅O₁₃

Фармакологическая группа вещества Амикацин: Аминогликозиды

Характеристика вещества Амикацин

Антибиотик группы аминогликозидов III поколения, противотуберкулезный препарат II ряда. Получен полусинтетическим путем из канамицина А.

Амикацина сульфат — аморфный порошок белого или белого с желтоватым оттенком цвета. Гигроскопичен, легко растворим в воде. Молекулярная масса 781,75.

Фармакология

Фармакологическое действие - бактерицидное, противотуберкулезное, антибактериальное широкого спектра.

Активно проникает через клеточную мембрану и необратимо связывается со специфическими белками-рецепторами на 30S субъединице рибосом. Нарушает образование комплекса между матричной (информационной) РНК и 30S субъединицей рибосомы. В результате происходит ошибочное считывание информации с РНК, и образуются неполноценные белки. Полирибосомы распадаются и теряют способность синтезировать белок, что приводит к гибели микробной клетки.

Активен в отношении большинства грамотрицательных и некоторых грамположительных микроорганизмов (значения МПК, мкг/мл указаны после названия микроорганизма): *Pseudomonas aeruginosa* (1,6–3,2), в т.ч. устойчивые к гентамицину, тобрамицину, сизомицину и нетилмицину, *Escherichia coli* (1,6–

3,2), *Klebsiella* spp. (1,6–6,4), *Serratia* spp. (1,6–6,4), *Providencia* spp. (1,6–6,4), *Enterobacter* spp. (1,6–3,2), *Salmonella* spp. (1,6–6,4), *Shigella* spp. (0,6–6,4), *Streptococcus* spp., *Staphylococcus* spp. (0,4–1,6), в т.ч. устойчивые к пенициллину, метициллину и некоторым цефалоспорином, в меньшей степени действует на энтерококки. Активен в отношении *Mycobacterium tuberculosis* и некоторых атипичных микобактерий; оказывает бактериостатическое действие на *Mycobacterium tuberculosis*, устойчивые к стрептомицину, изониазиду, ПАСК и другим противотуберкулезным ЛС (кроме виомицина и капреомицина). Не действует на неспорообразующие грамотрицательные анаэробы и простейшие. Резистентность развивается медленно, более 70% штаммов грамотрицательных и грамположительных бактерий сохраняют чувствительность к амикацину. Отмечается полная перекрестная резистентность к аминогликозидам I поколения, к остальным — частичная. Амикацин не теряет активности под действием ферментов, инактивирующих другие аминогликозиды, благодаря чему может оставаться активным в отношении штаммов *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивых к тобрамицину, гентамицину и нетилмицину.

Практически не всасывается из ЖКТ. Вводят в/в или в/м. C_{\max} достигается через 1 и 0,5 ч после в/м и в/в введения в дозе 7,5 мг/кг и составляет 21 и 38 мкг/мл соответственно. Терапевтическая концентрация (15–25 мкг/мл) сохраняется в течение 10–12 ч при в/м и в/в введении. Наряду с нетилмицином характеризуется наиболее предсказуемыми среди аминогликозидов C_{\max} и C_{\min} . Связывание с белками плазмы 4–11%. V_d — 0,2–0,4 л/кг, у новорожденных до 0,68 л/кг. Легко проходит гистогематические барьеры, проникает в ткань легких, печени, миокарда, селезенки, в костную ткань, избирательно накапливается в корковом слое почек, распределяется во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, лимфу, плевральный, перикардальный и перитонеальный экссудат, синовиальную жидкость, жидкость абсцессов. В низких концентрациях определяется в желчи, бронхиальном секрете, в мышечной и жировой ткани. Проникает через ГЭБ, при воспалении мозговых оболочек — в большей степени. У новорожденных достигаются более высокие концентрации в спинно-мозговой

жидкости. Не метаболизируется. $T_{1/2}$ у взрослых — 2–4 ч, у новорожденных — 5–8 ч. Почечный клиренс 79–100 мл/мин, при нарушении функции почек $T_{1/2}$ увеличивается до 70–100 ч. Экскретируется в основном почками (65–94%) в неизменном виде путем клубочковой фильтрации, создает высокие концентрации в моче; в небольших количествах выделяется с желчью. Выводится при гемодиализе (каждые 4–6 ч концентрация в плазме крови уменьшается на 50%) и в меньшей степени — при перитонеальном диализе (за 48–72 ч выводится примерно 25% дозы).

При применении амикацина в большей степени выражено ототоксическое действие (слуховая часть VIII пары черепно-мозговых нервов поражается чаще вестибулярной), чем нефротоксическое. Вероятность проявления ототоксичности выше при нарушении функции почек и дегидратации, в т.ч. ожоговой. Однократное введение суточной дозы (80–100% от стандартной) позволяет уменьшить риск токсических эффектов при сохранении аналогичной клинической эффективности.

Имеются данные об эффективности интратекального и внутрижелудочкового введения амикацина при инфекциях ЦНС, а также о применении раствора для инъекций в виде ингаляций.

В офтальмологии может использоваться для местного лечения заболеваний глаз — субконъюнктивально вводится раствор амикацина (50 мг/мл); интравитреально — 0,4 мл раствора (содержит 0,4 мг/0,1 мл), введение можно повторять с интервалом 3 дня.

Применение: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные грамотрицательными микроорганизмами (устойчивыми к гентамицину, сизомицину и канамицину) или ассоциациями грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов: инфекции дыхательных путей (бронхит, пневмония, эмпиема плевры, абсцесс легкого), сепсис (в т.ч. вызванный штаммами *Enterobacteriaceae* и *Pseudomonas aeruginosa*, резистентными к другим аминогликозидам), септический эндокардит, инфекции ЦНС (включая менингит), инфекции брюшной полости (в т.ч. перитонит), инфекции мочевыводящих путей

(пиелонефрит, цистит, уретрит), простатит, гонорея, гнойные инфекции кожи и мягких тканей (в т.ч. инфицированные ожоги, инфицированные язвы и пролежни различного генеза), инфекции желчевыводящих путей, инфекции костей и суставов (в т.ч. остеомиелит), раневая инфекция, послеоперационные инфекции, отит. Туберкулез (резервный препарат) — в сочетании с другими резервными ЛС.

Противопоказания: гиперчувствительность, в т.ч. к другим аминогликозидам; поражение слухового и вестибулярного аппарата нетуберкулезной этиологии, в т.ч. неврит слухового нерва, нарушение функции почек (почечная недостаточность, уремия, азотемия), тяжелые заболевания сердца и органов кроветворения.

Ограничения к применению: миастения, паркинсонизм, дегидратация, пожилой возраст, период новорожденности, в т.ч. у недоношенных детей.

Применение при беременности и кормлении грудью: применение при беременности возможно только по жизненным показаниям. Проходит через плаценту, обнаруживается в сыворотке крови плода в концентрации, составляющей примерно 16% от таковой в сыворотке крови матери, и амниотической жидкости. Может накапливаться в почках плода, оказывать нефро- и ототоксическое действие.

Категория действия на плод по FDA — D. Выделяется с грудным молоком в небольших количествах. На время лечения следует отказаться от кормления грудью.

Побочные действия: *Со стороны нервной системы и органов чувств:* головная боль, парестезия, подергивание мышц, судороги, тремор, сонливость, нарушение нейро-мышечной передачи (мышечная слабость, затруднение дыхания, апноэ), психоз, нарушения слуха (ощущение «закладывания» или шум в ушах, понижение слуха с уменьшением восприятия высоких тонов, необратимая глухота) и равновесия (нескоординированность движений, головокружение, неустойчивость).

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кровотворение, гемостаз): сердцебиение, артериальная гипотензия, анемия, лейкопения, тромбоцитопения, гранулоцитопения, эозинофилия.

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, рвота, диарея, дисбактериоз, повышение активности печеночных трансаминаз, гипербилирубинемия.

Со стороны мочеполовой системы: поражение почек (альбуминурия, гематурия, олигурия, почечная недостаточность).

Аллергические реакции: кожный зуд, крапивница, артралгия, отек Квинке, анафилактический шок.

Прочие: лекарственная лихорадка, болезненность в месте инъекции, дерматит, флебит и перифлебит (при в/в введении).

Взаимодействие: отмечается физико-химическая несовместимость с пенициллинами, особенно карбенициллином. Фармацевтически несовместим с гепарином, цефалоспоридами, амфотерицином В, хлортиазидом, эритромицином, витаминами С и группы В, калия хлоридом. Проявляет синергизм с бета-лактамами антибиотиками в отношении многих грамотрицательных микроорганизмов, с тикарциллином, азлоциллином и пиперациллином в отношении *Pseudomonas aeruginosa* и других неферментирующих грамотрицательных бактерий. При одновременном и/или последовательном применении двух и более аминогликозидов (неомицин, стрептомицин, канамицин, гентамицин, мономицин, тобрамицин, нетилмицин) их антибактериальное действие ослабляется (конкуренция за один механизм «захвата» микробной клеткой), а токсические эффекты усиливаются. Амилорид уменьшает нефротоксичность амикацина (за счет снижения проникновения в проксимальные каналы). При одновременном приеме с амфотерицином В, цефалотином, полимиксином, цисплатином, ванкомицином и налидиксовой кислотой возрастает риск нефротоксичности. Петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота) и цефалотин увеличивают ототоксичность. Индометацин при в/в введении уменьшает почечный клиренс амикацина и увеличивает его концентрацию в плазме и риск токсического действия. При одновременном

применении со средствами для ингаляционного наркоза, курареподобными препаратами, опиоидными анальгетиками, магния сульфатом и полимиксинами для парентерального введения, а также при переливании больших количеств крови с цитратными консервантами усиливается нервно-мышечная блокада. Снижает эффективность антимиастенических препаратов (требуется корректировка их дозы).

Передозировка. *Симптомы:* токсические реакции, нервно-мышечная блокада вплоть до остановки дыхания, у детей грудного возраста — угнетение ЦНС (вялость, ступор, кома, глубокое угнетение дыхания).

Лечение: кальция хлорид в/в, антихолинэстеразные средства (неостигмин п/к), м-холиноблокаторы (атропин), симптоматическая терапия, при необходимости — ИВЛ. Гемодиализ, перитонеальный диализ эффективны при нарушении функции почек, новорожденным проводят обменное переливание крови.

Пути введения: *В/м, в/в* (струйно, в течение 2 мин, или капельно, со скоростью 60 капель в минуту).

Меры предосторожности вещества Амикацин: не следует смешивать в одном шприце или инфузионной системе с другими ЛС (возможно образование неактивных комплексных соединений). До и еженедельно во время лечения необходимо контролировать функцию почек (в т.ч. уровень креатинина и азота мочевины в сыворотке крови) и VIII пары черепно-мозговых нервов (аудиограмма). Постоянный фармакокинетический мониторинг (C_{\max} определяют через 30 мин и 1 ч после в/в и в/минъекции соответственно, C_{\min} — через 6 ч) позволяет исключать создание токсических или субтерапевтических концентраций в крови. С осторожностью применять водителям транспортных средств и людям, деятельность которых требует повышенной концентрации внимания и хорошей координации движений.

Особые указания: перед применением следует определять чувствительность микроорганизмов.

Раствор для инъекций и инфузий готовят непосредственно перед использованием. Содержимое флакона (0,25–0,5 г) растворяют в 2–3 мл стерильной воды для инъекций; для в/в вливаний полученный раствор разводят в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы.

Клиническая шкала легочной инфекции CPIS (Clinical Pulmonary Infection Score
или шкала Pugin)

Показатель	Число баллов
Температура	
> 36,5°C или < 38,4°C	0
> 38,5°C или < 38,9°C	1
> 39,0°C или < 36,0°C	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 (PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.)	
> 240 или наличие острого респираторного дистресс-синдрома (диагноз острого респираторного дистресс-синдрома ставится при соотношении PaCVFiCb < 200 или при давлении заклинивания в лёгочной артерии < 18 мм рт. ст. и наличии острых двусторонних	0
< 240 и отсутствие острого респираторного дистресс-синдрома	2
Рентгенография органов грудной клетки	
Отсутствие инфильтратов	0
Диффузный инфильтрат	1
Отграниченный инфильтрат	2
Прогрессирование инфильтратов в лёгких	
Отсутствие рентгенографического прогрессирования	0
Рентгенографическое прогрессирование (после исключения острого респираторного дистресс-синдрома и застойной	2

Культуральное исследование трахеального аспирата	
Малое количество патогенных (преобладающих) бактерий или отсутствие роста	0
Умеренное или значительное количество патогенных (преобладающих) бактерий	1+1 (при наличии)
Общая сумма	

Шкала APACHE II (шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния II)

Признак	Значение	Баллы
Ректальная температура С ⁰	>41	+4
	39-40,9	+3
	38,5-38,9	+1
	36-38,4	0
	34-35,9	+1
	32-33,9	+2
	30-31,9	+3
	<29,9	+4
Среднее артериальное давление в мм рт.ст.	> 160	+4
	130-159	+3
	110-129	+2
	70-109	0
	50-69	+2
	<49	+4
ЧСС (в мин)	> 180	+4
	140-179	+3
	110-139	+2
	70-109	0
	55-69	+2
	40-54	+3
	<39	+4
ЧД (мин)	>50	+4
	35-49	+3
	25-34	+1
	12-24	0
	10-11	+1
	6-9	+2
	< 5	+4
	Оксигенация (A-aD _{O2} или PaO ₂)	A-aD _{O2} > 500 и FI _{O2} >0,5
A-aD _{O2} 350-499 и FI _{O2} > 0,5	+3	
A-aD _{O2} 200-349 и FI _{O2} > 0,5	+2	
A-aD _{O2} < 200 и FI _{O2} >0,5	0	
PaO ₂ > 70 и FI _{O2} < 0,5	0	
PaO ₂ 61-70 и FI _{O2} < 0,5	+1	
PaO ₂ 55-60 и FI _{O2} < 0,5	+3	
PaO ₂ < 55 и FI _{O2} < 0,5	+4	
pH артериальной крови	>7,7	+4
	7,6-7,69	+3
	7,5-7,59	+1
	7,33-7,49	0
	7,25-7,32	+2
	7,15-7,24	+3

Натрий (ммоль/л)	сыворотки	<7,15	+4
		> 180	+4
		160-179	+3
		155-159	+2
		150-154	+1
		130-149	0
		120-129	+2
		111-119	+3
		< 110	+4
Калий (ммоль/л)	сыворотки	>7,0	+4
		6,0-6,9	+3
		5,5-5,9	+1
		3,5-5,4	0
		3,0-3,4	+1
		2,5-2,9	+2
		<2,5	+4
Креатинин (мг/100 мл)		> 3,5 без ОПН	+4
		2,0-3,4 без ОПН	+3
		1,5-1,9 без ОПН	+2
		0,6-1,4 без ОПН	0
		<0,6 без ОПН	+2
		> 3,5 с ОПН	+8
		2,0-3,4 с ОПН	+6
		1,5-1,9 с ОПН	+4
		0,6-1,4 с ОПН	0
		< 0,6 с ОПН	+4
Гематокрит (%)		>60	+4
		50-59,9	+2
		46-49,9	+1
		30-45,9	0
		20-29,9	+2
		<20	+4
Лейкоциты (/мм ³ х 1000 клеток)		>40	+4
		20-39,9	+2
		15-19,9	+1
		3-14,9	0
		1-2,9	+2
		< 1	+4
Оценка по Глазго		3-15 баллов по	

Примечание: Оценка для креатинина сыворотки дублируется, если у пациента имеется острая почечная недостаточность (ОПН).

Среднее артериальное давление = ((АД сист.) + (2 * (АД диаст.))) / 3

Если не доступны никакие данные газового анализа крови, то может использоваться бикарбонат сыворотки (авторы рекомендуют использовать этот показатель вместо артериального рН).

Баллы за бикарбонат сыворотки пациента

Признак	Значение	Баллы
Бикарбонат (ммоль/л)	>52,0	+4

	41,0 51,9	+3
	32,0 40,9	+1
	22,0 31,9	0
	18,0 21,9	+2
	15,0 17,9	+3
	< 15,0	+4

Баллы за возраст пациента

Возраст	Баллы
<44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
>75	6

Баллы за сопутствующие хронические заболевания

Оперативное вмешательство	Сопутствующая патология	Баллы
Неоперированные больные	В анамнезе тяжелая органная недостаточность ИЛИ иммунодефицитное состояние	5
	В анамнезе нет тяжелой органной недостаточности И иммунодефицитного	0
Больные после экстренных операций	В анамнезе тяжелая органная недостаточность ИЛИ иммунодефицитное состояние	5
	В анамнезе нет тяжелой органной недостаточности и иммунодефицитного	0
Больные после плановых	В анамнезе тяжелая органная недостаточность ИЛИ иммунодефицитное состояние	2
	В анамнезе нет тяжелой органной дисфункции	0

Примечание: недостаточность органа (или системы) или иммунодефицитное состояние, предшествовали текущей госпитализации.

Имунодефицитное состояние определяется если: (1) пациент получал терапию, снижающие защитные силы (иммунодепрессивная терапия, химиотерапия, лучевая терапия, длительно получал стероиды или недолго получал высокие дозы стероидов), или (2) имеет болезни, подавляющую иммунную функцию, такие как злокачественная лимфома, лейкемия или СПИД.

Печеночная недостаточность если: имеется цирроз печени, подтвержденный биопсией, портальная гипертензия, эпизоды кровотечений из верхних отделов пищеварительного тракта на фоне портальной гипертензии, предшествующие эпизоды печеночной недостаточности, комы или энцефалопатии.

Сердечно-сосудистая недостаточность - IV класс по Нью-Йоркской классификации.

Дыхательная недостаточность: если имеются ограничение дыхания из-за хронических рестриктивных, обструктивных или сосудистых заболеваний, документированная хроническая гипоксия, гиперкапния, вторичная полицитемия, тяжелая легочная гипертензия, зависимость от респиратора.

Почечная недостаточность: если пациент находится на хроническом диализе.

Оценка по APACHE II = (Баллы по шкале острых физиологических изменений) + (баллы за возраст) + (баллы за хронические заболевания).

Высокие оценки по шкале APACHE II связаны с высоким риском летальности в ОРИТ. Шкала не рекомендуется к использованию у пациентов с ожогами и после аортокоронарного шунтирования.

SAPS II New Simplified Acute Physiology ScOШе Новая упрощенная шкала оценки физиологических расстройств

Переменный	Указания по оценке
Возраст	В годах от последнего дня рождения
ЧСС	Наибольшее или наименьшее значение за последние 24 часа, которое даст наибольшее количество баллов
Систолическое АД	Наибольшее или наименьшее значение за последние 24 часа которое даст наибольшее количество баллов
Температура тела	Наибольшее значение
РаО ² /FiO ² коэффициент	Только если на ИВЛ или СРАР, используя
Диурез	Если период менее 24 часов то подвести к значению за
Мочевина сыворотки или BUN	Наибольшее значение
Лейкоциты	Наибольшее или наименьшее значение за последние 24 часа, которое даст наибольшее количество баллов
Калий	Наибольшее или наименьшее значение за последние 24 часа, которое даст наибольшее количество баллов
Натрий	Наибольшее или наименьшее значение за последние 24 часа, которое даст наибольшее количество баллов
Бикарбонат	Наименьшее значение
Шкала Глазго Кома	Наименьшее значение; если пациент загружен (седатирован) то использовать данные до загрузки
Вид поступления	Плановая операция, если спланирована как минимум за 24 часа до операции; не плановая операция с уведомлением менее чем за 24 часа; по состоянию здоровья, если не было операций за последнюю
СПИД	ВИЧ положительные со СПИД ассоциированными оппортунистической инфекцией или опухолью
Рак крови	Злокачественная лимфома; болезнь Ходжкина; лейкемия или генерализованная миелома

Метастазирование рака	Метастазы обнаруженные при операции, радиографически или другим доступным методом
-----------------------	---

Оценка по шкале

Параметр	Значение	Баллы
Возраст	<40	0
	40-59	7
	60-69	12
	70-74	15
	75-79	16
	> 80	18
ЧСС (в минуту)	<40	11
	40-69	2
	70-119	0
	120 - 159	4
	> 160	7
Систолическое АД (мм рт.ст.)	<70	13
	70-99	5
	100 - 199	0
	>200	2
Температура тела (С)	<39 С	0
	>39	3
Если на ИВЛ или СРАР, РаО ₂ /л	< 100	11
	100 - 199	9
	>200	6
Диурез (л за каждые 24 часа)	< 0,500	11
	0,500 - 0,999	4
	> 1,000	0
Мочевина в мг/дл	<28	0
	28-83	6
	> 84	10
Лейкоциты (1000/л)	<1,0	12
	1,0-19,9	0
	>20	3
Калий мэкв/л	<3,0	3
	3,0-4,9	0
	>5,0	3
Натрий мэкв/л	< 125	5
	125 - 144	0
	> 145	1
НСО ₃ мэкв/л	< 15	6
	15 - 19	3
	>20	0
Билирубин в мг/дл	<4,0	0
	4,0-5,9	4

	>6,0	9
Шкала комы Г лазго	<6	26
	6-8	13
	9-10	7
	11 - 13	5
	14-15	0
Хронические болезни	Метастазирующая	9
	Рак крови	10
	СПИД	17
Вид поступления	Плановая операция	0
	По состоянию здоровья	6
	Не плановая операция	8

$SAPS II = (\text{баллы за возраст}) + (\text{баллы за ЧСС}) + (\text{баллы за систолическое АД}) + (\text{баллы за температуру тела}) + (\text{баллы за вентиляцию}) + (\text{баллы за диурез}) + (\text{баллы за SUN}) + (\text{баллы за уровень лейкоцитов}) + (\text{баллы за уровень калия}) + (\text{баллы за уровень натрия}) + (\text{баллы за уровень бикарбонатов}) + (\text{баллы за уровень билирубина}) + (\text{баллы за оценку по шкале Г лазго}) + (\text{баллы за хроническую болезнь}) + (\text{баллы за вид поступления})$

Интерпретация:

Минимальное значение: 0 Максимальное значение: 160

$\text{logit} = (-7.7631) + (0.0737 * (SAPSII)) + ((0.9971 * (\text{LN}((SAPSII)+1)))$

Вероятность смерти в больнице = $\text{EXP}(\text{logit}) / (1 + (\text{EXP}(\text{logit})))$