

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
АМУРСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ
АКАДЕМИЯ

На правах рукописи



КОРЖОВА
Наталья Владимировна

**ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ В УСЛОВИЯХ
МНОГОПРОФИЛЬНОГО СТАЦИОНАРА
АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ**

14.01.25 – пульмонология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент **ВОЙЦЕХОВСКИЙ**
Валерий Владимирович

г. Благовещенск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. Обзор литературы	16
1.1. Современные представления о внутрибольничной пневмонии, эпидемиология нозокомиальной пневмонии.....	16
1.2. Этиология и диагностика нозокомиальной пневмонии.....	18
1.3. Антибиотикорезистентность.....	24
1.4. Микробиологический мониторинг.....	28
1.5. Клиническое и прогностическое значение адекватной антибактериальной терапии.....	30
1.6. Фармакоэкономические и фармакоэпидемиологические аспекты антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии.....	36
1.7. Заболеваемость нозокомиальной пневмонией в различных регионах России и за рубежом.....	39
Глава 2. Материалы и методы исследования	46
2.1. Общее описание исследования и характеристика обследованных больных.....	46
2.2. Инструментальные, лабораторные и бактериологические методы исследования.....	51
2.3. Методика фармакоэкономического исследования.....	52
2.4. Статистические методы анализа результатов исследования.....	57
Глава 3. Эпидемиология нозокомиальной пневмонии в больницах Амурской области	58
3.1. Характеристика стационара ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» и особенности нозокомиальной пневмонии в данном стационаре.....	58
3.2. Особенности нозокомиальной пневмонии в ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ».....	69
3.3. Заболеваемость нозокомиальной пневмонией в некоторых стационарах Амурской области.....	76
3.3.1. Особенности нозокомиальной пневмонии в ГБУЗ АО «Зейская больница».....	77
3.3.2. Особенности нозокомиальной пневмонии в ГБУЗ АО «Константиновская больница».....	77
3.3.3. Особенности нозокомиальной пневмонии в ГБУЗ АО «Белогорская больница».....	78
Глава 4. Особенности этиологической структуры и клинического течения нозокомиальной пневмонии в многопрофильном стационаре Амурской областной клинической больницы	79

4.1. Особенности клинической картины и течения нозокомиальной пневмонии у пациентов реанимационных отделений.....	79
4.2. Характеристика случаев нозокомиальной пневмонии с летальным исходом. Анализ факторов риска летального исхода.....	86
4.3. Особенности микробиологического пейзажа в специализированных отделениях и в отделениях реанимации ГАУЗ АО «АОКБ».....	92
4.4. Спектр чувствительности и резистентности наиболее распространенных возбудителей нозокомиальной пневмонии в ГАУЗ АО «АОКБ».....	98
Глава 5. Фармакоэкономический анализ антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии	101
Заключение.....	115
Выводы.....	125
Практические рекомендации.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128

Список сокращений

АБТ	антибиотикотерапия
АОКБ	Амурская областная клиническая больница
БА	бронхиальная астма
БАЛ	бронхоальвеолярный лаваж
ВДП	верхние дыхательные пути
ГБ	гипертоническая болезнь
ГБО	гипербарическая оксигенация
ГКБ	городская клиническая больница
ГЭО	гастроэнтерологическое отделение
ДН	дыхательная недостаточность
ДЦП	детский церебральный паралич
ЖЗНЛС	жизненно необходимые лекарственные средства
ЖКБ	желчнокаменная болезнь
ЖКК	желудочно-кишечное кровотечение
ИБС	ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	искусственная вентиляция легких
ИККЭ	интегральный индекс клинической эффективности
КХЦ	кардиохирургический центр
ЛГМ	лимфогранулематоз
ЛПУ	лечебно-профилактическое учреждение
МДС	миелодиспластический синдром
МКБ	мочекаменная болезнь
МХГ	микрохирургия глаза
НИ	нозокомиальная инфекция
НП	нозокомиальная пневмония
НПивл	вентилятор-ассоциированная пневмония
НХО	нейрохирургическое отделение
ОГК	органы грудной клетки
ОИМ	острый инфаркт миокарда
ОКВД	областной кожно-венерологический диспансер
ОКН	острая кишечная непроходимость
ОЛЛ	острый лимфобластный лейкоз
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ООД	областной онкологический диспансер
ОПНД	областной психоневрологический диспансер
ОРДС	острый дистресс-синдром
ОРИТ	отделение реанимации и интенсивной терапии
ОСТ	отделение сочетанной травмы
ОТП	отделение термических поражений
ОШ	отношение шансов

ПИКС	постинфарктный кардиосклероз
ПНП	поздняя нозокомиальная пневмония
ПОН	полиорганная недостаточность
ПСО	первичное сосудистое отделение
РАО	реанимационно-анестезиологическое отделение
РАО общего профиля	отделение реанимации общего профиля
РАО СЦ	отделение реанимации сосудистого центра
РНП	ранняя нозокомиальная пневмония
РСЦ	региональный сосудистый центр
СГКС	системные глюкокортикостероиды
СД	сахарный диабет
СЕА	анализ «стоимость/эффективность»
СМА	анализ «минимизации затрат»
СМП	скорая медицинская помощь
СХО	сосудистое хирургическое отделение
ТЦМК	территориальный центр медицины катастроф
УЗИ	ультразвуковое исследование
ФБС	фибробронхоскопия
ХЛЛ	хронический лимфобластный лейкоз
ХОБЛ	хроническая обструктивная болезнь легких
ХСН	хроническая сердечная недостаточность
ЦНС	центральная нервная система
ЦП	цирроз печени
ЦРБ	центральная районная больница
ЧЛХ	челюстно-лицевая хирургия
ЧМТ	черепно-мозговая травма
ЯБЖ	язвенная болезнь желудка

ВВЕДЕНИЕ

Нозокомиальная пневмония (НП), одна из наиболее частых инфекций в стационаре, и особенно у больных отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). В любом стационаре существует вероятность развития НП [12, 42, 70, 75, 100, 132].

За последние 40-50 лет актуальность нозокомиальных инфекций значительно возросла, что по времени совпало с развитием анестезиологии и реаниматологии, со значительным расширением возможностей хирургического лечения и внедрением новых инвазивных методов диагностики и лечения. НП является одной из серьезных проблем современной медицины [132,133]. Рост резистентности нозокомиальной флоры опережает разработку новых антибиотиков для эффективного лечения НП. Важно сочетать мероприятия по повышению эффективности применения антибактериальных препаратов и ограничению роста резистентности нозокомиальной микрофлоры [95, 123, 138, 153, 160].

К факторам способствующим распространению НП относятся профиль стационара, возраст больного, степень тяжести состояния, политика применения антибиотиков, уровень устойчивости возбудителей [13]. Риск развития НП выше у больных хирургического профиля при ИВЛ более 48 часов и может достигать 20% и более [69, 142]. Особенно значимы клинические последствия для больных, находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) т.к. НПивл является ведущей причиной летального исхода в ОРИТ [115, 132, 163, 214, 252]. Неблагоприятный исход может достигать 80% [85, 86, 244]. На частоту неблагоприятного исхода оказывают влияние особенности этиологического агента и адекватность проводимого лечения. Показано, что эмпирическая антибактериальная терапия тяжелых инфекций препаратами, неактивными в отношении возбудителей, т.е. неадекватная стартовая терапия антибиотиками, приводит к достоверному повышению летальности примерно в 2 раза [154, 184, 193,198, 200, 203, 235]. Во многих исследованиях выявлена тесная связь между применением антибиотиков и появле-

нием резистентности бактерий к нему [181, 214, 281]. В этих исследованиях показано, что рост резистентности госпитальной флоры приводил к увеличению летальности из-за низкой эффективности стандартных режимов эмпирической антибактериальной терапии. В рекомендациях Американского торакального общества и Общества инфекционистов (АСТ/ IDSA) по лечению нозокомиальной пневмонии подчеркивается значимость неадекватной антибактериальной терапии как причины роста госпитальной летальности [247]. Эти рекомендации подчеркивают важность мониторинга чувствительности к антибиотикам локальной флоры, постоянного обновления данных для всей больницы и отделениях ОРИТ для обеспечения адекватности выбора эмпирических режимов антибактериальной терапии, правильного дозирования антибиотиков.

Госпитальные пневмонии обычно бывают вызваны флорой, резистентной к антибиотикам, с чем связан рост затрат на лечение данной патологии [177, 213]. В РФ 1 случай НП, возбудителями которой являются полирезистентные штаммы микроорганизмов, может достигать 30 тыс. рублей [99].

Таким образом, своевременное начало адекватной антибактериальной терапии способствует снижению уровня летальности от НП, сокращению сроков лечения в стационаре и ОРИТ, затрат на лечение таких пациентов [215].

Фармакоэкономика сегодня является наиболее динамично развивающимся сектором здравоохранения и общества в целом [29, 34, 127].

Методы фармакоэкономической оценки качества медикаментозной помощи применяются с целью минимизации затрат на лекарственное обеспечение при сохранении высокого качества оказания медицинской помощи [35, 121, 122].

Прогноз течения НП определяет адекватная и своевременная антибактериальная терапия. Микробиологическая верификация возбудителя пневмонии возможна только в 5% [112].

В настоящее время наиболее частыми возбудителями НП являются – *Klebsiella spp.* и *Acinetobacter spp.* (по 24%), следующие места занимают *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* (примерно по 15%), доля остальных

микроорганизмов существенно меньше (роль вирусов и грибов у больных без иммунодефицита не имеет этиологической значимости) [56, 115]. В большинстве случаев этиология носит полимикробный характер, чаще всего это грамотрицательные полирезистентные микроорганизмы [71, 82, 133].

В разных ЛПУ и отделениях в их пределах, регионах и странах, эпидемиология НП отличается. Необходим постоянный мониторинг локальной микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам, постоянное обновление данных для всей больницы и отделений реанимации.

Учитывая вышеизложенные факты, следует строить лечение на принципах «деэскалационной терапии» [12, 84]. Для лечения НП основным лекарственным средством являются антибиотики. В связи с ростом резистентности микрофлоры к антибиотикам, появлением новых препаратов необходимо регулярно обращаться к теме оптимизации антибактериальной терапии НП. Поэтому проведение фармако-экономических исследований, изучение эффективности различных схем антибактериальной терапии вызывает интерес в настоящее время [22]. При выборе эмпирической, стартовой антибиотикотерапии НП используют имеющиеся алгоритмы лечения, основанные на данных о вероятном спектре чувствительности часто встречающихся возбудителей, но учитывая различия в эпидемиологии НП разных стран, ЛПУ, отделениях общепринятые режимы терапии необходимо адаптировать к каждому конкретному ЛПУ с учетом особенностей этиологии и спектра чувствительности основных возбудителей [52]. Существует ряд возможностей для сокращения затрат на антибактериальную терапию: обучение врачей, мониторинг спектра чувствительности к антибиотикам в ЛПУ [15, 61]. Для получения высокой клинической эффективности при минимальных затратах на лечение проводят поиск эффективных и экономически выгодных препаратов, имеющих лучшее соотношение стоимость/эффективность, а также поиск новых схем лечения.

Цель работы

Изучить эпидемиологию нозокомиальных пневмоний в Амурской области и по данным Амурской областной клинической больницы выяснить особенности их течения в многопрофильном лечебном учреждении; на основании анализа фармакоэкономической эффективности антибактериальной терапии оценить возможности улучшения помощи таким пациентам.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность, структуру заболеваемости, факторы риска присоединения НП и ее неблагоприятного исхода в специализированных отделениях города Благовещенска и Амурской области.

2. Исследовать особенности локального микробиологического пейзажа, спектр чувствительности и резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам у пациентов с нозокомиальной пневмонией.

3. Изучить особенности клиники и бактериологической диагностики нозокомиальной пневмонии у больных реанимационных отделений.

4. Провести сравнительную оценку клинической эффективности четырех схем антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии, расчет их стоимости с последующей оценкой фармакоэкономической эффективности.

6. Применить методы фармакоэкономического анализа для модификации алгоритма эмпирического выбора антибактериального препарата на основании данных локального микробиологического мониторинга.

Научная новизна исследования

Впервые в Амурской области изучена эпидемиология НП, получены новые знания по распространенности и структуре заболеваемости в различных отделениях многопрофильного стационара.

Впервые в Амурской области изучена этиология НП и проведена сравнительная характеристика случаев заболевания в специализированных отделениях и ОРИТ разного профиля.

Впервые на территории Амурской области проанализированы данные мониторинга возбудителей НП и отмечены регионарные особенности ведущих возбудителей НП в различных отделениях многопрофильного стационара. Выявлено широкое распространение пневмонии смешанной микробной этиологии с преобладанием грамотрицательной микрофлоры, которая представлена *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*.

Получены современные данные о частоте и факторах риска развития НП у пациентов специализированных отделений и ОРИТ стационаров г. Благовещенска и Амурской области, а также факторах, способствующих летальному исходу.

Получены новые данные о проявлениях НП у больных специализированных отделений ГАУЗ АО «АОКБ», в том числе умерших с диагнозом НП.

Разработаны рекомендации по раннему выявлению пациентов из группы риска и профилактике развития НП у данной категории больных.

Впервые на основании проведенных клинических, инструментальных, лабораторных и фармакоэкономических исследований в многопрофильном стационаре Амурской области была обоснована стратегия антибактериальной терапии, включающая применение комбинаций антибиотиков, перекрывающих спектр вероятных возбудителей. Обоснована необходимость проведения ранней антибактериальной терапии как фактора, определяющего исход заболевания.

Впервые в данном регионе была проанализирована фармакоэкономическая эффективность различных режимов антибактериальной терапии НП, и на основа-

нии этого предложен модифицированный алгоритм эмпирического антибактериального лечения.

Теоретическая и практическая значимость

С целью оптимизации лечения НП выполнен микробиологический мониторинг в специализированных отделениях стационара, в т.ч. реанимационных. Определены наиболее распространенные микробные агенты.

Выявлены различия в микробиологическом пейзаже и спектре чувствительности к антибактериальным препаратам в различных специализированных отделениях и ОРИТ.

Проанализированы факторы, предрасполагающие к присоединению нозокомиальной инфекции нижних дыхательных путей, и факторы риска летального исхода, что позволяет прогнозировать исход заболевания.

Материалы, полученные в ходе исследования, легли в основу сравнительного фармакоэкономического анализа антибактериальной терапии НП в многопрофильном стационаре.

С учетом особенностей локального микробиологического пейзажа модифицирован алгоритм выбора эмпирической антибактериальной терапии, который рекомендован к использованию в практическом здравоохранении для обоснованного выбора антибиотиков при лечении НП.

Фармакоэкономически обоснована целесообразность проведения больным с НП антибактериальной терапии в режиме деэскалации как эффективного и наименее затратного метода лечения, который позволяет уменьшить продолжительность лечения, улучшить исход заболевания.

Внедрение полученных результатов

Результаты исследования внедрены в практику работы специализированных отделений ГАУЗ АО «Амурской областной клинической больницы», отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) общего профиля и ОРИТ регионального сосудистого центра, учреждений здравоохранения Амурской области. Материалы исследования используются при проведении практических занятий и лекций со студентами, клиническими ординаторами и интернами, врачами, обучающимися на факультете повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Амурской государственной медицинской академии.

Методология и методы исследования

Основой методологического диссертационного исследования явились научные достижения отечественных и зарубежных исследователей, практические методические рекомендации в области изучения госпитальной пневмонии.

Объект исследования: пациенты с диагнозом «нозокомиальная пневмония». Предмет исследования: выявление клинических особенностей заболевания, этиологическая верификация диагноза, оценка эффективности антибактериальной терапии.

Основные положения, выносимые на защиту

1. В Амурской области с низкой плотностью населения на обширных территориях, оказание помощи пациентам с тяжелой соматической патологией осуществляется преимущественно в больницах областного центра. Этим обусловлена бóльшая заболеваемость нозокомиальными пневмониями в больницах областного центра по сравнению с районными больницами.

2. Клинические особенности НП зависят от возраста пациента, характера и тяжести основного заболевания, профиля отделения, этиологического агента. Основными этиологическими факторами развития ранней НП (РНП) являются грамположительные микроорганизмы, а поздних (ПНП) – грамотрицательные. При доминировании грамотрицательной флоры преобладают микробные ассоциации.

3. Летальный исход у пациентов с НП в большинстве своем обусловлен наличием тяжелой соматической патологии, по поводу чего они получают лечение в отделениях реанимации. Для таких больных характерны: пожилой возраст, скрытый вариант течения пневмонии, тяжесть состояния более 16 б. по шкале APACHE II, длительное пребывание в горизонтальном положении, нарушение сознания, двустороннее поражение легких, обнаружение грамотрицательной микрофлоры (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*), предшествующая антибактериальная терапия, зондовое питание, в качестве основной или фоновой патологии наличие заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, острого нарушения мозгового кровообращения.

4. Отмечается высокая чувствительность к амикацину, меропенему и цефоперазона/сульбактаму возбудителей госпитальной пневмонии. Антибиотикорезистентность возбудителей НП составляет 27,1%.

5. Наибольший интегральный коэффициент клинической эффективности (ИККЭ) в сочетании с оптимальным сроком лечения отмечен у пациентов, получавших меропенем и комбинацию левофлоксацина и цефтазидима. Лучший клинический эффект отмечен у пациентов, получавших меропенем. Наименьшие финансовые затраты при лечении РНП отмечены у пациентов, получавших лечение с использованием комбинации левофлоксацина и цефтазидима, при лечении ПНП – получавших комбинацию амикацина и цефоперазона/сульбактам.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений в группах, позволяющих проводить статистическую обработку и формулировать выводы. Статистическую обработку исследования проводили с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.1.

Апробация работы

Материалы проведенного исследования представлены на региональной научно-практической конференции с международным участием «Молодежь XXI века: шаг в будущее» (Благовещенск, 2012, 2013 гг), на 5 съезде пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 2013), на XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2016), 7 съезде пульмонологов Сибири и Дальнего Востока (Благовещенск, 2017 г.).

Публикации

По результатам исследования опубликовано 13 печатных работ, из них 3 в журналах и изданиях, определенных перечнем ВАК Минобрнауки РФ.

Структура диссертации

Диссертация изложена на 159 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, 3 главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации, список использованной литературы, содержащий 279 источников, включая 151 отечественных и 128 зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 32 таблицами, 16 рисунками.

Личный вклад автора

Материал, представленный в диссертации, получен, обработан, проанализирован лично автором. Набор клинического материала, разработка дизайна исследования, индивидуальной карты пациентов, алгоритма диагностики и лечения, статистическая обработка полученных материалов, анализ отечественной и зарубежной литературы, планирование разделов работы и написание всех разделов диссертационной работы, интерпретация полученного материала выполнялись автором самостоятельно. Обследование и лечение пациентов проведены совместно с врачами бактериологической лаборатории, врачами пульмонологического отделения ГАУЗ АО «АОКБ». Доля участия в сборе материала – 90%, в анализе и систематизации данных – 100%.

Заключение этической комиссии

Методы работы были одобрены этической комиссией ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные представления о внутрибольничной пневмонии, эпидемиология нозокомиальной пневмонии

Нозокомиальные пневмонии (НП) являются актуальной проблемой современной медицины. Поиск путей минимизации затрат на лечение НП также является актуальной задачей. Лечение НП остается сложной проблемой для клиницистов и здравоохранения в целом [60, 72, 132, 133].

В настоящее время отмечается рост заболеваемости инфекционными болезнями в стране и в мире. Появление новых, ранее неизвестных полирезистентных штаммов микроорганизмов, микробиологические и иммунные нарушения, планетарный экологический кризис, экономические проблемы способствуют этому [12, 53, 115, 132, 171, 190].

Развитие НП приводит к увеличению сроков пребывания в стационаре на 7-9 дней, затрат на лечение и общих затрат [211, 222]. НП занимает третье место в структуре всех нозокомиальных инфекций (НИ) и составляет 15-18% [115, 184]. Наибольшее значение госпитальные инфекции, а именно НП, имеют в отделениях хирургии, ОРИТ, являясь одной из основных причин госпитализации больных в критических состояниях, удлинения и удорожания стационарного лечения и летальности [9, 32, 55, 69, 89, 100, 101, 119, 132, 178, 197].

К факторам способствующим распространению НП относятся профиль ЛПУ, возраст больного, степень тяжести состояния, политика применения антибиотиков, уровень устойчивости возбудителей к антибактериальным препаратам [58, 144, 153, 194, 203, 249]. НПивл является ведущей причиной летальных исходов в ОРИТ и может достигать 70% [74, 109, 153, 160, 163, 201]. Развитие НПивл значительно ухудшает исходы лечения, летальность составляет 24-71% [152, 160, 163, 164, 184, 222, 263, 265]. Высокая летальность подтверждается ретроспективным исследованием на клинических базах НИИ общей реаниматологии им. В.А. Не-

говского в 2013-2014 гг по изучению случаев летального исхода НП на фоне разных режимов ИВЛ [102].

НП, как правило, развивается у лиц с полиморбидным фоном, иммунодефицитными состояниями, метаболическими и циркуляторными [17, 18]. В ОРИТ распространенность НП наибольшая [251].

В мультицентровых исследованиях: European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) study, Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an IMCS/ICM [153] и EPIC II study была изучена эпидемиология НП в ОРИТ [54, 155, 246, 255, 261, 276]. Факторами риска развития НП в ОРИТ являются: длительная ИВЛ, предшествующая антибактериальная терапия, реинтубация, тяжесть состояния больного, наличие сопутствующих заболеваний дыхательной системы, нейрохирургические и кардиохирургические операции, травму, ожоги, ОРДС, энтеральное питание, миоплегию и др [57, 58, 163, 265, 280].

Проведено исследование с целью оценки предикторов развития НП у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и острым нарушением кровообращения (ОНМК). В исследование были включены 140 больных. На частоту развития НП влияют длительность госпитализации, возраст, использование ИВЛ. Пол, наличие сахарного диабета (СД) и ХОБЛ, катетеризация центральных вен не влияли на частоту развития НП [76, 169, 248, 270].

У хирургических больных и у больных на ИВЛ получающих антибиотики с профилактической целью отмечается снижение колонизационной резистентности т.к. применение антибиотиков способствует элиминации сапрофитной флоры дыхательных путей, в результате чего возникают условия для колонизации нозокомиальных штаммов микроорганизмов и проникновение их в нижние отделы дыхательных путей в результате аспирации. Объекты внешней среды, прямо или опосредованно соприкасающиеся с дыхательными путями больного являются экзогенными источниками инфицирования легких. Это оборудование для проведения ИВЛ, воздух, ингалируемые медицинские газы [133, 149, 154, 251]. В патогенезе развития НП имеет существенное значение изменение в микрофлоре верхних

дыхательных путей (ВДП) у лиц, находящихся в стационаре: с первых дней госпитализации пациента начинается колонизация его кожи и слизистых ВДП микроорганизмами, циркулирующими в стационаре. Длительность пребывания больного в стационаре, предшествующая антибактериальная терапия, характер сопутствующей патологии относятся к факторам риска колонизации слизистых оболочек ВДП [154, 206, 248, 274, 275].

В разных медицинских учреждениях и отделениях в их пределах, регионах и странах, эпидемиология НП отличается. Практику рациональной антибиотикотерапии определяют сведения об эпидемиологии устойчивых штаммов, но к сожалению в России этих сведений недостаточно [51, 52, 282]. Эпидемиология НП с каждым годом претерпевает значительные изменения [52]. Грамотрицательные неферментирующие бактерии, как правило, являются возбудителями НП у лиц с факторами риска (иммунодефициты, предшествующая антибактериальная терапия, злокачественные новообразования). Большое значение такие грамотрицательные неферментирующие бактерии, как *Pseudomonas aeruginosa* и *Burkholderia*, имеют при инфекциях нижних дыхательных путей у больных с муковисцидозом. Особенностью грамотрицательных неферментирующих бактерий является высокая частота резистентности микроорганизмов к различным классам антимикробных средств [131].

1.2. Этиология и диагностика нозокомиальной пневмонии

Любое клинически распознаваемое инфекционное заболевание, которое развилось у пациента в период лечения в стационаре относят к нозокомиальной инфекции (НИ). Инфекция рассматривается как нозокомиальная, если она развилась спустя 48 часов от момента госпитализации в лечебное учреждение [47, 282].

В процессе диагностики НП необходимо решить задачи: 1) диагностика легочной инфекции; 2) микробиологическая верификация диагноза; 3) оценка тяжести и прогноза заболевания. Выделяют три варианта нозокомиальной пневмонии: типичный, скрытый, малосимптомный. Различия между ними зависят от поли-

морфизма клинических проявлений в дебюте заболевания (первые 2-3 суток от начала заболевания) [36].

Типичный вариант течения НП преобладает у пациентов более молодого возраста, без длительных хронических заболеваний и (почти в трети наблюдений) без сопутствующей патологии. НП у этих больных имеет выраженную клинко-рентгенологическую симптоматику, преимущественно полисегментарный и двусторонний характер поражения, развитие в значительной части случаев абсцедирования [36].

При скрытом варианте течения НП картина основного нелегочного заболевания, протекающего с выраженной воспалительной реакцией, интоксикацией нивелирует симптоматику пневмонии. В значительной части случаев наблюдается несоответствие между выраженным интоксикационно-воспалительным синдромом и отсутствием физикальных данных, характерных для появления легочного инфильтрата. При этом варианте также преобладает полисегментарный и двусторонний характер поражения [36]. Скрытый вариант заболевания характерен для больных, у которых НП возникла на фоне нейтропении [36]. Развитие скрытого варианта течения заболевания относят к неблагоприятному прогностическому фактору [36].

Малосимптомный вариант НП расценивается как особый, ареактивный вариант пневмонии [36]. Для малосимптомного варианта течения внутрибольничной пневмонии характерен для лиц пожилого возраста, длительная хроническая патология с развитием полиорганной недостаточности, возникший до операции или в послеоперационном периоде очаг нагноения, частое развитие сепсиса, длительное нахождение в отделении интенсивной терапии и продолжительная искусственная вентиляция легких, сочетанный и сложный характер сопутствующей патологии. Это во многом определяет большую сложность диагностики пневмонии, тяжесть общего состояния пациентов до развития НП. У большинства больных малосимптомным вариантом течения НП отсутствует характерная физикальная симптоматика. Характерная физикальная и рентгенологическая симптоматика

пневмонии развивается в более поздние сроки, чем первые 2-3 суток. Высокий лейкоцитоз и резкий палочкоядерный сдвиг в формуле периферической крови определяются практически у всех больных. Преобладает полисегментарная и мелкоочаговая пневмония [36]. Особенности течения этого варианта НП связаны с частым применением до начала пневмонии методов лечения влияющих на выраженность воспалительного процесса (антибиотики, цитостатики, глюкокортикоиды). Малосимптомный вариант НП характеризовался высокой летальностью в связи с декомпенсацией основного заболевания, усугубления ПОН, что часто приводило к неатрибутивной летальности [36].

Скрытый вариант НП чаще возникает у пациентов на ИВЛ, малосимптомный у лиц, получавших иммуносупрессивную терапию, с тяжелой сочетанной патологией, длительно находящихся в стационаре. Выраженность клинических признаков обусловлены свойствами возбудителя и состоянием организма, а в более поздний период динамика клинико-лабораторных и рентгенологических симптомов определяются эффективностью проводимого лечения. Морфогенез трех вариантов течения внутрибольничной пневмонии имеет различия. [36].

Лихорадка – наиболее ранний клинический признак пневмонии, однако существует много других причин госпитальной лихорадки. Однако следует помнить, что у больных пожилого возраста, ослабленных пациентов, больных с заболеваниями ЦНС пневмония может протекать без гипертермии, что затрудняет диагностику. Важным диагностическим признаком НП является появление инфильтратов на рентгенограмме, но только в 50-78% случаев рентгенологическое исследование органов грудной клетки бывает адекватным [161, 176, 192]. В некоторых клинических ситуациях при НП может отсутствовать инфильтрация легочной ткани (примерно у 10% пациентов, а у больных с иммунодефицитными состояниями этот процент достигает 20-30) [132, 133]. Отсутствие инфильтрации на рентгенограмме не исключает диагноза НП, а наличие ее не всегда, подтверждает этот диагноз (тромбоэмболия легочной артерии, ателектаз, туберкулез, респираторный дистресс-синдром у взрослых, васкулиты и т.д.) [154, 208, 275]. Наиболее

чувствительным методом оценки легочной паренхимы и органов средостения является КТ органов грудной клетки вследствие высокой разрешающей способности и отсутствия суммарного эффекта.

Выбор стартовой антибактериальной терапии затрудняет значительное разнообразие этиологических агентов вызывающих НП. Знание об эпидемиологической обстановке в каждом конкретном ЛПУ позволяет повысить эффективность эмпирической терапии и улучшить прогноз заболевания [9, 240, 278]. Спектр возбудителей НП зависит от «микробиологического пейзажа» определенного лечебного учреждения и ОРИТ. На этиологическую структуру НП оказывают влияние сопутствующие заболевания (особенно заболевания легких) и характер основного патологического процесса, потребовавшие применение ИВЛ [48, 49, 69, 283]. По сроку развития НП выделяют: «раннюю» НП (РНП), возникающую в течение первых пяти дней с момента госпитализации у больных, не получавших антибиотики, чаще всего обусловленную обычной микрофлорой ВДП с естественным уровнем антибиотикочувствительности: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*; «позднюю» НП (ПНП), развивающуюся не ранее пятого дня госпитализации на фоне или после лечения (профилактики) антибиотиками, характеризующуюся высоким риском наличия полирезистентных штаммов *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* и риском неблагоприятного исхода заболевания [175, 199, 229].

Грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы являются основными возбудителями НП. В ОРИТ отмечается наибольшая распространенность НП и появление резистентности микрофлоры к антибиотикам. Это обусловлено высокой частотой неадекватной стартовой антибиотикотерапии и длительным применением антибиотиков широкого спектра действия; концентрацией наиболее тяжелых больных в помещениях с относительно небольшой площадью; увеличением количества госпитализированных больных с острой и хронической патологией, нуждающихся в продолжительном лечении и являющихся источником бактерий, резистентных к антибиотикам. Для оптимизации стартовой эмпи-

рической терапии целесообразно подразделение больных в зависимости от наличия факторов риска полирезистентности возбудителей НП к антибиотикам [133, 145, 154, 166, 212].

Имеются особенности течения и у рентгенсемиотики НП в зависимости от причинного микробного агента. Клебсиеллезная инфекция чаще всего характеризуется верхнедолевой (лобарной) локализацией пневмонии, прогрессирующим течением, развитием некрозов и полостей распада.

НП, вызванная *Pseudomonas aeruginosa*, по данным результатов рентгенологического исследования характеризуется двусторонним поражением легких и вовлечением в процесс нижней доли левого легкого, осложняющаяся деструкцией легочной ткани, отеком легких, с высокой летальностью. Пребывание в ОРИТ, наличие основного заболевания инфекционной природы, признаки септического шока, являются прогностическими факторами неблагоприятного исхода.

НП, вызванная *Staphylococcus aureus*, чаще развивается у больных с предшествующей антибактериальной терапии и длительно находящихся в стационаре. Факторами риска НП, вызванной *Staphylococcus aureus*, является удлинение времени до назначения адекватной антибактериальной терапии. Отмечается более медленная клиническая и лабораторная динамика у пациентов, находившихся на ИВЛ. Рентгенологически такая пневмония характеризуется двусторонним поражением, прогрессирующим течением, формированием округлых теней с формированием полостей распада [132, 133].

Особенности течения НП в зависимости от грампринадлежности возбудителя изложены В.А. Рудновым у больных ОРИТ в 2010-2012 гг в г. Екатеринбурге [33]. В этиологической структуре НП у больных ОРИТ преобладали грамотрицательные микроорганизмы. Сопоставление клиники и этиологии позволило установить, что в качестве источника грамотрицательных бактерий чаще всего выступало ИВЛ, грамположительных – центральные венозные катетеры [231, 269].

В настоящее время наиболее частыми этиологическим агентом НП являются *Klebsiella spp.* и *Acinetobacter spp.*, далее идут *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphy-*

lococcus aureus, остальные микроорганизмы встречаются существенно реже [115, 150].

При многоцентровом ретроспективном эпидемиологическом исследовании, включающим анализ результатов микробиологического мониторинга 1955 изолятов возбудителей, выделенных у больных, находящихся на лечении в 9 отделениях интенсивной терапии г. Минска, выявлено преобладание в структуре нозокомиальных инфекций *Pseudomonas aeruginosa* (21,3%), *Klebsiella pneumonia* (10,4%), *Staphylococcus aureus* (6,3%) [44, 81, 165].

В России, наиболее частыми этиологическими агентами НП являются грамотрицательные неферментирующие бактерии, такие как *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter spp.* и *Enterobacteriaceae*, *Burkholderia*, *Chryseobacterium* [43, 46, 82, 168, 171, 242]. В 2014 г в ОРИТ многопрофильного стационара г. Пенза проведен анализ клинико-эпидемиологических особенностей НП. По результатам выявлено, что в этиологической структуре НП в ОРИТ преобладали грамотрицательные микроорганизмы в виде монокультур *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*. Выделенные бактерии были резистентны к цефалоспорином III и IV поколения и полусинтетическим пенициллинам, чувствительны к карбопенемам. Клинико-эпидемиологическими особенностями НП в ОРИТ являлись: старшая возрастная группа риска, высокая частота хирургических вмешательств, длительность госпитализации, поздние сроки пневмонии, большое число проводимых инвазивных манипуляций [4, 77, 78, 182, 279].

Опасность и тяжесть инфекции вызванной *Pseudomonas aeruginosa*, 50 % летальность у больных на ИВЛ обусловлена многочисленными факторами вирулентности и механизмами устойчивости к антибиотикам [62, 219, 253, 280].

Acinetobacter является вторым наиболее часто выделяемым из клинического материала неферментирующим микроорганизмом. Наибольшее значение имеет у больных с НПивл. Факторами риска инфицирования *Acinetobacter* являются: пребывание в ОРИТ, интубация трахеи, предшествующая антибактериальная терапия [191].

По данным обследования, проведенного в России в 1997-1999 гг., наиболее угрожаемыми являются ОРИТ крупных многопрофильных лечебных учреждений Урала, Сибири и Дальнего Востока. Частота выявления *Acinetobacter* в ОРИТ РФ достигает 20-25% [116].

Снижение резистентности организма человека и повышение патогенности возбудителя в последние годы, стало причиной роста клебсиеллезов. Также этому способствует широкое применение антибиотиков, изменяющих нормальное соотношение микроорганизмов в естественном биоценозе, применение иммунодепрессантов и т.д. В исследовании Н.И. Борисова (г. Днепропетровск, 2014 г.) изучены случаи НП у больных с онкологическими заболеваниями крови с целью выявления этиологических особенностей заболевания. Выявлено, что НП была вызвана грамотрицательными бактериями в виде микробных ассоциаций, в т.ч. с грибами. Этиологический диагноз не удалось выявить у 50% обследуемых больных [17].

1.3. Антибиотикорезистентность

Нозокомиальные штаммы микроорганизмов традиционно характеризуются полирезистентностью к антибиотикам [115, 150, 156, 262].

В многоцентровом исследовании, проведенном в 2006-2012 гг. в 18 ОРИТ общего профиля 12 городов России (Барнаул, Владивосток, Волгоград, Екатеринбург, Казань, Краснодар, Сургут, Москва, Тольятти, Ульяновск, Якутск, Ярославль), выявлено распространение среди возбудителей НП грамотрицательных микроорганизмов, устойчивых к карбапенемам. Устойчивость к последним опосредуется различными механизмами, наибольшее значение имеют различные β -лактамазы (карбапенемазы) [115, 150].

Проблема высокой летальности при НП является актуальной. В литературе имеются результаты как российских, так и зарубежных исследований. В исследовании, проведенном в 2014 г. С.С. Киреевым в г. Тула, отмечен высокий уровень устойчивости *Pseudomonas aeruginosa* к рифампицину, цефепиму и чувствитель-

ность к цефоперазону и амикацину. В отношении *Klebsiella pneumoniae* наилучшие показатели отмечены у амикацина. В отношении *Staphylococcus aureus* отмечена высокая чувствительность к амикацину, ципрофлоксацину [48]. В многопрофильном стационаре г. Курска в 2012-2015 гг. преобладали микробные ассоциации. Наиболее активными препаратами в отношении *P. aeruginosa* являлся имипенем.

Высокая активность карбапенемов наряду с максимальным клиническим эффектом, снижением летальности при НП отмечена и в других исследованиях, проведенных в России и за рубежом (MYSTIC 1999-2008 гг., COMPACT 2008-2010 гг.). Данные зарубежных и Российских исследований спектра чувствительности возбудителей НП к карбапенемам схожи. В исследовании Д.В. Иванова и соавторов важнейшими возбудителями НП являлись *Klebsiella pneumoniae* и *Pseudomonas aeruginosa* [43]. Самым активным препаратом в отношении возбудителей, являлись карбапенемы. В Российском научном центре хирургии им. акад. Б.В. Петровского в 2005-2009 гг. наиболее частые возбудители *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* проявляли чувствительность к имипенему [16]. Соотношение стоимости и эффективности терапии исследовал Н.П. Яковлев в 2006 г. [150]. По результатам при применении меропенема вероятность наступления благоприятного исхода от НП была достоверно выше. Итоговые затраты на лечение имипенемом пациентов с НП были ниже несмотря на высокую стоимость [81, 107, 120].

При изучении устойчивости к карбапенемам 8466 штаммов *Acinetobacter*, выделенных в 5 крупных многопрофильных стационарах г. Санкт-Петербурга, доля меропенемустойчивых штаммов составила 41,4%, а имипенемустойчивых 50%. К обоим антибиотикам нечувствительны 34,1%. Установлено, что *Acinetobacter* обладали сочетанной резистентностью ко всем наиболее часто применяемым антибиотикам [107].

Спектр чувствительности возбудителей НП отличаются в разных стационарах, отделениях в пределах одного ЛПУ, ОРИТ различного профиля (травматологического, терапевтического, хирургического) [98, 232, 254].

Применение антибактериальных препаратов в т.ч. резервной группы с профилактической целью у больных находящихся на ИВЛ в ОРИТ приводит к росту устойчивости микроорганизмов к антибиотикам [115].

У каждого больного необходимо выявлять факторы риска инфицирования полирезистентными штаммами возбудителей НП: антибактериальная терапия в предшествующие 90 дней; поздняя НП; высокая распространенность устойчивости к антибиотикам у основных возбудителей в конкретных отделениях стационаров; острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС); госпитализация в течение двух и более дней в предшествующие 90 дней; пребывание в домах длительного ухода; хронический диализ в течение предшествующих 30 дней; наличие иммунодефицитного состояния или иммуносупрессивная терапия [157, 163, 197, 218].

Для быстрого принятия решения о коррекции режима эмпирической антибактериальной терапии необходим постоянный микробиологический мониторинг в отделениях и стационаре т.к. ситуация с устойчивостью к антибиотикам может изменяться. Таким образом, важной проблемой на пути эффективного использования антибактериальных препаратов является рост резистентности возбудителей. Поиск новых подходов к стратегии применения антибиотиков необходим для сохранения равновесия между потребностью проведения адекватной антибиотикотерапии и ограничением роста резистентности флоры. Для определения тенденций антибиотикорезистентности на региональном, национальном и международном уровнях, для более глубокого исследования механизмов ее формирования, связи между применением антимикробных препаратов и распространением резистентных штаммов, а также для изучения фармакодинамических параметров существующих и новых антибиотиков реализуются многоцентровые эпидемиологические исследования [110]. К группе риска выявления резистентных возбудителей относятся: больные с наличием факторов риска присоединения НП связанной с

оказанием медицинской помощи, пациенты с полиморбидным фоном, поздней НП. Факторы риска НПивл, вызванной полирезистентной флорой, были изучены у 135 пациентов, находившихся на ИВЛ [217, 233]. Продолжительность ИВЛ до начала пневмонии, и предшествующее назначение антибиотиков были достоверными факторами риска НПивл, вызванной резистентной флорой. ПНПивл у пациентов, получавших до этого антибиотики, вызвалась обычно полирезистентной флорой: *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *MRSA*. Эти данные подтверждают необходимость рационального применения антибиотиков у пациентов, которым проводится ИВЛ, и учета предшествующей антибактериальной терапии как основного фактора риска НПивл, вызванных полирезистентной флорой. Для повышения адекватности эмпирического режима антибактериальной терапии НПивл (до получения результатов микробиологического исследования) необходимо выбирать препараты с широким спектром действия, способных преодолевать основные известные механизмы резистентности нозокомиальной флоры [113, 137, 184].

В Китае проведено исследование, посвященное изучению различных полирезистентных возбудителей инфекций в разных ОРИТ одной больницы [185, 188, 189]. Выявлены существенные различия в чувствительности возбудителей в хирургическом, травматологическом и общем ОРИТ. Обнаружена низкая чувствительность *Acinetobacter spp.* к имипенему в хирургическом и высокая чувствительность в травматологическом ОРИТ. Подобные наблюдения были сделаны в ОРИТ других стран [221, 267, 268]. Эти данные подтверждают необходимость согласования общих рекомендаций по антибактериальной терапии и локальных данных о чувствительности (в стране, городе, больнице и ОРИТ). Существует зависимость между этиологической структурой возбудителей и спектром их чувствительности к антибиотикам, сроком развития НП, наличием предшествующей терапией антибиотиками, тяжестью состоянием пациента.

Важной причиной, оказывающей влияние на летальность и потребление ресурсов, является резистентность возбудителей НП к антибиотикам [166].

К факторы риска появления резистентности к антибиотикам относятся: выявленная во многих исследованиях тесная связь между применением антибиотиков и появлением резистентности бактерий к нему (поэтому меры, направленные на ограничение их применения, напрямую связаны с ограничением резистентности) [181, 214, 281]; длительная госпитализация; применение инвазивных устройств (интубационные трубки, сосудистые катетеры), вероятно, в результате образования биопленки на поверхности этих устройств; проживание в домах инвалидов и престарелых; неэффективные меры инфекционного контроля [162, 212, 266].

Во всем мире наблюдается быстрый рост и распространение резистентности госпитальной флоры к антибиотикам, но этот процесс происходит неравномерно. Рост резистентности микроорганизмов ухудшает прогноз заболевания и приводит к увеличению стоимости лечения из-за затруднения выбора адекватной эмпирической терапии [118, 206, 277].

Решение проблемы антибиотикорезистентности в стационаре требует разработки стратегии по ее предотвращению и сдерживанию, которая бы включала несколько направлений: мероприятия, направленные на ограничение использования антибиотиков, проведение целенаправленного эпидемиологического надзора, соблюдение принципов изоляции при инфекциях, образование медицинского персонала и реализации программ административного контроля [106, 213].

Экстраполирование полученных данных на другие лечебные учреждения необходимо проводить с учетом возможных различий в этиологической структуре НП и спектре чувствительности возбудителей к препаратам.

1.4. Микробиологический мониторинг

Для снижения частоты НИ необходимо, прежде всего, выяснить масштабы проблемы. Это требует получения данных о наиболее распространенных возбудителях инфекций, их чувствительности к антибактериальным препаратам, а также пути распространения инфекции в стационаре [106, 210, 260].

В 1970 году была организована Национальная система контроля нозокомиальных инфекций (NNIS). Первоначально эта система создавалась для учета наиболее распространенных инфекций. С 1986 года в эту систему были включены инфекции, возникающие в ОРИТ. С 2000 года большинство составили инфекции, связанные с применением различных медицинских устройств: в 83% случаев НП возникала на фоне ИВЛ [111, 195, 264]. В более поздних публикациях результатов NNIS представлены данные о распределении возбудителей относительно локусов инфекций и проведено сравнение данных 1975 и 2003 года [204, 226]. В целом отмечается тенденция к возрастанию количества НИ, вызванных резистентной микрофлорой (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*) [174, 195]. Одной из наиболее важных тенденций является рост актуальности *Acinetobacter spp.* у больных с уроинфекциями, пневмонией и раневыми хирургическими инфекциями [86, 192, 195, 216]. У 20% штаммов ацинетобактерий выявлен рост резистентности к карбапенемам и аминогликозидам. Этот показатель имеет постоянную тенденцию к увеличению с 1990 года [199, 230]. Указанным бактериям свойственна низкая чувствительность к антибиотикам и полирезистентность, что представляет реальную опасность неэффективности лечения ввиду отсутствия активных антибактериальных препаратов. В сочетании с ростом резистентности к цефалоспорином 3-го поколения у *Klebsiella pneumoniae* (14,2%) возникает практическая необходимость выявления продукции β -лактамаз расширенного спектра у таких полирезистентных бактерий [214].

Получить данные о циркуляции возбудителей в стационаре, изменения в их структуре, тенденции развития резистентности к антибиотикам, а также выявить этиологические связи позволяет микробиологический мониторинг. Требования к организации микробиологического мониторинга в учреждениях здравоохранения изложены в СанПин 2.1.3.2630-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к организациям, осуществляющим медицинскую деятельность», утвержденных постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 18.05.2010 № 58 (п. 2.1 раздела III; п. 5.4 раздела IV). Изучение ведущей микрофлоры и доли ее

представленности необходимо для анализа результатов тестов на чувствительность к антибиотикам. Результаты микробиологического мониторинга и анализа данных позволят практическому врачу обосновано назначать антибактериальную терапию с учетом локальных данных, а руководителю ЛПУ производить целенаправленные закупки определенных препаратов. Располагая данными о преобладающих микроорганизмах в отдельных группах пациентов, лечащий врач может сделать предположение о наиболее вероятном возбудителе заболевания и назначить антибиотики в соответствии с предполагаемой чувствительностью этого возбудителя [68, 94, 105, 143, 224].

1.5. Клиническое и прогностическое значение адекватной антибактериальной терапии

Идеальная антибактериальная терапия должна обеспечивать адекватную (активную в отношении выделенного возбудителя) стартовую терапию и ограничивать рост и распространение резистентности [20, 45]. Причинами неадекватного выбора антибиотиков являются: природная и приобретенная резистентность возбудителей к выбранным препаратам, несоблюдение дозового режима и кратности введения препаратов, отказ от комбинированной терапии, при наличии показаний к ней [178].

Сложность выбора адекватной эмпирической терапии подтверждена данными различных исследований [66, 228, 229]. Согласно этим исследованиям неадекватный выбор эмпирической терапии НП, варьировал от 24% до 73%. Отсутствия адекватной антибактериальной терапии не дает возможности контролировать очаг инфекции, что существенно ухудшаются результаты лечения.

Таким образом, стартовая терапия определяет исход НП [11]. При планировании программ антибактериальной терапии в стационаре следует учитывать не только эффективность терапии, но и затраты на ее проведение [129].

В настоящее время выделяют два подхода к назначению эмпирической антибактериальной терапии: минимальный, или эскалационный, и максимальный,

или деэскалационный [45]. Важнейшим методом совершенствования применения антибиотиков является принцип деэскалационной терапии [198, 214, 245]. Для повышения адекватности стартового режима с целью снижения риска неблагоприятного исхода инфекции у наиболее тяжелой категории пациентов и одновременно с этим – ограничения избыточного или необоснованного применения антибиотиков необходимо применение метода деэскалационной терапии [11, 187]. При максимальном подходе наиболее тяжелым больным уже в первые сутки лечения, не дожидаясь результатов микробиологических исследований, назначается мощный антибактериальный препарат с максимально широким охватом вероятных возбудителей – грамположительных и грамотрицательных, с возможным последующим переходом на антибиотик с более узким спектром активности. Использование режима деэскалации возможно только при наличии данных микробиологического мониторинга о вероятных возбудителях и их предполагаемой чувствительности к используемым антибиотикам согласно рекомендациям (протоколам) по эмпирической антибиотикотерапии НП [45].

Проведение рациональной антибиотикотерапии в каждом конкретном случае должно основываться на общепринятых рекомендациях, данных локального микробиологического мониторинга, особенностях больного, наличии факторов, способствующих возникновению антибиотикоустойчивости [93, 94, 124]. К сожалению, в клинической практике не всегда удается провести современные микробиологические исследования и быстро получить ответ. В этом случае незаменимыми оказываются знания о наиболее вероятных этиологических возбудителях конкретных нозологических форм, спектре природной активности антибиотиков и уровне антибиотикорезистентности, что позволяет сориентироваться в выборе антибиотика для конкретного больного и разработке программы эмпирической антибактериальной терапии, составить примерный перечень препаратов, обладающих максимальной активностью [12, 39, 157, 205]. При многоцентровых международных исследованиях мониторинга резистентности в ОПИТ (SENTRY, MYSTIC), отмечена наибольшая чувствительность *Pseudomonas aeruginosa* к ме-

ропенему, амикацину, пиперациллину, цефтазидиму и ципрофлоксацину [16, 179, 196, 225, 239]. Исследования, проведенные в России (СтЭнт – 17 ОРИТ из 13 городов и NPRS – 28 ОРИТ из 14 городов), показали следующий уровень резистентности синегнойной палочки: 12,2 % к цефтазидиму, 6,3% к амикацину, 23% к имипенему, 33% к ципрофлоксацину и 74% к гентамицину [91, 100, 101, 119, 120, 134, 150]. Резистентность *Acinetobacter spp.*: к имипенему – 0, к амикацину – 8,7%, к ципрофлоксацину – 31,5%, к цефтазидиму – 63,3%, к гентамицину – 72%, высокие цифры резистентности – к ампициллину, амоксициллину и цефуросиму. Резистентность *Klebsiella pneumoniae*: к имипенему – 0, к амикацину – 9,0%, к ципрофлоксацину – 12,9%, к цефтазидиму – 33,7%, к цефотаксиму – 37,5%, к цефтриаксону – 40,4%, к гентамицину – 56%, к амоксициллину – 56,0%, к цефуросиму – 57,3%. Доля возбудителей устойчивых к антибиотикам составляет 30%. Следовательно, гентамицин, ампициллин, амоксициллина\клавуланат и цефуросим не должны применяться для лечения НП [45, 113, 125, 239, 161].

Klebsiella pneumonia резистентна к ингибиторзащищенным пенициллинам, цефалоспорином III-IV поколения, карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам. *Pseudomonas aeruginosa* устойчива к цефалоспорином III-IV поколения с антисинегнойной активностью (цефтазидиму, цефаперазону, цефепиму), сульбактамсодержащим бета-лактамам (цефаперазон/сульбактам или пиперациллину/тазобактаму), карбапенемам с антисинегнойной активностью (меропенему, имипенему, дорипенему), фторхинолонам с антисинегнойной активностью (ципрофлоксацин, левофлоксацин), аминогликозидам (амикацину).

В отношении *Acinetobacter* активностью обладают карбапенемы (имипенем, меропенем), сульбактамсодержащие препараты [135, 136, 168]. Необходимо учитывать резистентность *Acinetobacter spp.* к цефалоспорином III-IV поколения (цефтриаксону, цефотаксиму, цефепиму, цефтазидиму), сульбактамсодержащим препаратам, карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам [164, 187].

При НП, вызванной *Staphylococcus aureus*, наиболее значимой является проблема резистентности к метициллину, которая обуславливает также устойчивость

ко всем бета-лактамам. В отношении подобных штаммов гарантированной активностью обладает линезолид и ванкомицин, причем в России нет данных о выделении ванкомицино - или линезолидорезистентных штаммов. Карбапенемы, являются наиболее эффективными антибиотиками для эмпирической терапии тяжелой НП, в т.ч. возбудителями которой являются полирезистентные штаммы микроорганизмов [37, 83, 211, 236, 256].

В 2013 г на базе Московской городской онкологической больницы № 62 проведено было исследование этиологии НП у больных в ОРИТ. Приоритетными возбудителями НП являлись грамотрицательные микроорганизмы и грибы, реже встречались грамположительные возбудители, что подтверждается литературными данными российских и зарубежных исследований. Снижению резистентности микроорганизмов способствует адекватный микробиологический мониторинг и рациональная антибактериальная терапия в стационаре [26, 172].

Таким образом, принимая во внимание имеющиеся данные о высокой летальности при госпитальных пневмониях, об уровне резистентности проблемных микроорганизмов, представляется оправданным применение режима деэскалационной антибактериальной терапии с тем, чтобы решить основную задачу антибиотикотерапии – снизить риск неблагоприятного исхода при тяжелых инфекциях и спасти жизнь больного [13, 45, 164].

Выбор оптимального режима терапии важен для снижения смертности, уменьшения сроков лечения в стационаре, затрат на лечение больных с НП [222, 237]. С учетом различной стоимости препаратов большой интерес представляет фармакоэкономическая оценка.

Разработанные алгоритмы эмпирической терапии НП, созданные с учетом эпидемиологических данных и состояния антибиотикорезистентности наиболее часто встречаемых возбудителей оказывают значительную помощь врачам клиницистам при выборе антибиотика для стартовой терапии НП [12, 84].

При доказанной НП, антибактериальную терапию необходимо начинать незамедлительно. При определении режима эмпирической терапии антибиотика-

ми необходимо учитывать 4 важнейших фактора: 1) наличие инфекции; 2) вероятность этиологической значимости тех или иных возбудителей при определенных видах нозокомиальных инфекций; 3) микробиологический пейзаж в данном учреждении и спектра их чувствительности (мониторинг локальной флоры; 4) наличие у пациента факторов риска полиантибиотикорезистентности микрофлоры. Оценка тяжести НП, риска неблагоприятного исхода имеет большое значение при выборе тактики лечения и выбора адекватного режима антибактериальной терапии [152].

Предикторами летального исхода являются те же факторы, которые определяют риск развития НП. Независимыми факторами риска неблагоприятного исхода являются выделение возбудителей НП, характеризующихся множественной устойчивостью к антибиотикам, и неадекватная стартовая антибактериальная терапия [133].

Исследования последних лет (прежде всего многоцентрового исследования EPIC, включающего 1417 отделений реанимации из нескольких европейских стран) показали, что адекватная антибактериальная терапия – наиболее важный фактор влияния на показатели госпитальной летальности, позволяющий снизить ее даже у самых тяжелых больных. Летальность возрастает в 2-3 раза у пациентов в критическом состоянии при неадекватной антибактериальной терапии, чем больных, которым была назначена адекватная стартовая терапия [243, 246, 272]. Существенное влияние на исход НП оказывает не само по себе назначение антибактериальной терапии, а только раннее назначение адекватной антибактериальной терапии [52, 258].

Оптимизация антибактериальной терапии возможна за счет: спектра антибактериальных препаратов; варьирования дозами, изменением сроков лечения, применением деэскалации после получения результатов микробиологического исследования [1, 69, 133].

При выборе эмпирической терапии необходимо уточнить: спектр чувствительности наиболее частых возбудителей с учетом локальных данных в ЛПУ;

срок развития пневмонии; факторы риска выявления полирезистентных микроорганизмов. У пациентов с ранней НП, не получавших антибиотики, профилактики и не имеющих факторов риска устойчивости микрофлоры, оправдано назначение антибиотиков без антисинегнойной активности или анти – MRSA - активности: антистрептококковые цефалоспорины III - поколения (цефотаксим, цефтриаксон), или фторхинолоны, или карбапенемы. Этиология и чувствительность возбудителей поздней НП менее предсказуемы. Эмпирические режимы терапии должны иметь антисинегнойную и антистафилококковую активность, а также действовать на штаммы энтеробактерий, продуцирующих бета-лактамазы. Наиболее надежный режим эмпирической терапии – применение карбапенемов в сочетании с линезолидом или ванкомицином в тяжелых случаях НПивл, у больных в критическом состоянии и при неэффективности стартового эмпирического режима [133, 211, 227].

Оценка эффективности базируется на динамике клинических, лабораторных и рентгенологических показателей. Оценка адекватности выбранной терапии проводится не ранее чем через 48-72 часа от начала лечения. Поэтому коррекцию терапии в этот период времени проводить не следует [133].

Установлено, что НП является независимой причиной смерти пациентов в ОРИТ в дополнение к таким причинам, как тяжесть общего клинического состояния и возникшая в стационаре бактериемия. Несмотря на использование мощных антимикробных препаратов широкого спектра и методов лечения, нормализующих гомеостаз, воздействующих на иммунную систему и модулирующих воспалительный процесс в легочной ткани отмечается высокая летальность у больных с НП. Большое значение имеет оценка роли симптомов, характеризующих критическое состояние пациентов в исходе НП, а также выделение факторов, которые увеличивают риск возникновения НП и способствуют ее неблагоприятному исходу. Факторами, влияющими на летальность при НП, считают наличие внелегочной инфекции, пожилой возраст, дыхательную недостаточность, интубацию трахеи, двустороннее поражение легких [133]. Ухудшают прогноз пневмонии ИВЛ,

прогрессирование острой дыхательной недостаточности в результате пневмонии, неадекватная, стартовая антибактериальная терапия [36]. Выделение у больного полирезистентных штаммов микроорганизмов, неадекватная антибактериальная терапия относятся к факторам риска летального исхода [2, 223]. Факторами, влияющими на летальность при НП, считают интервал между госпитализацией и развитием пневмонии, наличие внелегочной инфекции, пожилой возраст, сопутствующие заболевания, гипоальбуминемию, тромбоцитопению, бактериемию, интубацию трахеи, двусторонние изменения на рентгенограмме ОГК, неполноценную антибактериальную терапию [33, 217]. У больных, находящихся на ИВЛ, предшествующая противомикробная терапия является фактором риска развития НП [6, 207].

С целью профилактики и лечения НП в каждом лечебном учреждении необходимо выделить среди множества факторов, способствующих развитию и неблагоприятному исходу НП, тех, что связаны с риском летального исхода именно в этом лечебном учреждении [40, 102, 209, 271].

1.6. Фармакоэкономические и фармакоэпидемиологические аспекты антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии

Рациональное применение антибиотиков является актуальной проблемой для многопрофильных лечебных учреждений. Не сформирован стереотип отношения к группе антибактериальных препаратов как лекарственным средствам, применение которых сопряжено с клиническими, эпидемиологическими и экономическими аспектами. Повышению качества медицинской помощи и оптимизации приобретения и применения лекарственных препаратов, расширение их ассортимента и качества способствует клинико-экономический анализ [24, 31, 38].

Около 30% от бюджета лечебного учреждения, составляют затраты на проведение антибактериальной терапии, что требует проведения фармакоэкономического анализа различных режимов антибактериальной терапии НП [26, 117, 147].

Важнейшим разделом рационального применения лекарственных средств является внедрение методических рекомендаций, протоколов, стандартов диагностики и лечения заболеваний [28, 30]. Протоколы и стандарты следует рассматривать как динамическую методологическую систему, требующую постоянного пересмотра. Особенно это актуально в отношении антибиотиков, так как их применение сопряжено с резистентностью, формуляры этой группы препаратов должны регулярно пересматриваться в соответствии с данными инфекционного мониторинга лечебного учреждения [87, 90, 145].

Эффективность и безопасность являются основными критериями оценки лечебного процесса. В условиях роста стоимости лекарственных средств очень важен экономический аспект лечения. Необходимо сопоставлять затраты на использование какого-либо препарата с полученным эффектом [7, 52]. При экономической оценке качества медицинской помощи необходимо учитывать не только стоимость каждого компонента лечебно-диагностического процесса – соотношение стоимость\эффективность также определяет приоритеты. Сейчас в России уже разработаны общие подходы к клинико-экономическим исследованиям, они приняли статус официального нормативного документа (Отраслевой стандарт «Клинико-экономические исследования. Общие положения» 91500.14.0001-2002) [7, 52].

Фармакоэкономика – отрасль экономики здравоохранения, изучающая клинические и экономические преимущества лекарственных препаратов и схем лекарственной терапии. Фармакоэкономика позволяет облегчить принятие решений относительно выбора лекарственных препаратов [41, 88, 123].

Задачами фармакоэкономических исследований являются: анализ результатов лечения и его влияние на общество; клиническая и экономическая оценка эффективности альтернативных способов лечения; оценка изменения качества жизни больного; контроль расходов системы здравоохранения [103, 104, 133, 140].

Применение фармакоэкономических методов оценки разных подходов в лечении заболевания позволяет определить место тех или иных антибиотиков в су-

ществующем многообразии рекомендаций, формуляров и стандартов лечения. Выводы, полученные в таких исследованиях, основаны не только на клинической эффективности, но и на экономической целесообразности.

Получение таких данных, имеет важное практическое значение, так как позволяет формировать реально доступные формуляры лекарственных препаратов, адаптированные для любой системы здравоохранения, исходя из возможностей ее финансирования и обеспечения, прогнозировать вероятные затраты на лечение больного. Полученные результаты позволяют органам здравоохранения упорядочить, скоординировать и объективизировать процесс принятия решений о лекарственном обеспечении [27, 52, 103, 134, 140, 148].

Основным лекарственным препаратом для лечения НП являются антибиотики. Это проблемная группа лекарственных препаратов т.к. они являются дорогостоящими, часто нерационально используемыми, в т.ч. с профилактической целью, что обуславливает высокие затраты на лечение больных с НП и формирование антибиотикорезистентности [96, 97]. В связи с чем, требуется разработка новых подходов к лечению, оптимизации антибиотикотерапии. Результаты проведенных исследований помогают принимать решения по оптимизации применения данной группы препаратов, разрабатывать экономически выгодные и клинически эффективные лечебные программы, протоколы и стандарты лечения, программ обучения врачей [10, 19, 25, 27, 34, 158, 257].

Исследования, последних лет, определили правила лечения НП: 1) проведение адекватной эмпирической антибактериальной терапии; 2) исключить избыточное, нерациональное применения антибиотиков у данной категории пациентов. Для выполнения первого правила необходима своевременная диагностика НП и ранее начало эмпирической антибактериальной терапии с учетом данных об уровне антибиотикорезистентности наиболее вероятных возбудителей в ЛПУ. Для выполнения второго правила необходимо: 1) отказаться от проведения антибактериальной терапии при сомнительном диагнозе НП, исключить необоснованную антибиотикопрофилактику НП у больных на ИВЛ; 2) ввести администра-

тивные ограничения назначения антибиотиков; 3) сократить общую длительность лечения антибиотиками на основании результатов бактериологического исследования и контроля состояния больного; 4) применить тактику деэскалационной терапии [133]. Важным моментом оптимизации эмпирической терапии НП, во многом определяющим ее эффективность, является соблюдение дозового режима [117].

Оптимизация антибактериальной терапии возможна за счет: 1) спектра антибиотикобактериальных препаратов; 2) варьирования дозами препаратов; 3) изменением сроков лечения; 4) применением принципа деэскалационной терапии антибиотиками после получения результатов микробиологического исследования [123].

Новые, эффективные препараты не могут быть дешевыми в силу того, что их разработка и производство требуют финансирования. Результаты фармакоэкономических исследований позволяют оценить совокупные затраты на лечение больного, необходимые для достижения клинического эффекта. Так как важна не цена препарата как таковая, а стоимость выздоровления, очевидно, что самое главное не стоимость препарата, а стоимость достижения эффекта [5, 92].

1.7. Заболеваемость нозокомиальной пневмонией в различных регионах России и за рубежом

По данным официальной статистики, ежегодно в Российской Федерации регистрируется от 50 до 60 тысяч случаев НП, однако, по расчетным данным, эта цифра в 40-50 раз выше [59]. Регистрация заболеваемости в большинстве лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) остается на низком уровне. Данный факт обусловлен нарушением передачи информации от практикующих врачей, выявивших НП, эпидемиологу стационара и, соответственно, далее в эпидемиологический отдел Роспотребнадзора – нарушение, связано с боязнью штрафов и проверок [73]. По данным Роспотребнадзора, около 2-2,5 млн человек в год в России переносят НП [67, 133]. В 2006 году в России было зарегистрировано 25 852 слу-

чая НП, показатель заболеваемости составил 0,8 на 1000 больных. В США в этот же период было зарегистрировано 2 млн больных НП, из которых 88 000 умерли [133]. По данным российского многоцентрового исследования ЭРГИНИ, проведенного в 2013 году в 32 стационарах 18 городов РФ [115], распространенность НИ в ЛПУ составила в среднем 7,61%, при этом наиболее частой локализацией были нижние дыхательные пути – 39,6%, НПивл составили 12,6% [49, 77, 144, 201, 164]. По результатам подобных исследований проведенных в др. регионах РФ выявлено, что НП составляет 44% от всех инфекций в ОРИТ. Частота развития НП ассоциируется с ИВЛ и составляет 68% в структуре НП [67].

В исследовании, проведенном в ОРИТ хирургического профиля в многопрофильной городской клинической больнице №8 (1180 коек) г. Челябинска за период 2005-2010 гг., установлена связь между возрастом пациентов и основным заболеванием. В структуре заболеваемости преобладали травмы, заболевания органов грудной и брюшной полости, большинство пациентов получали ИВЛ. Отмечен рост НП с 34,6 (2005 г.) – 58,9 % (2010 г.). Увеличение количества регистрируемых инфекций нижних дыхательных путей связано с внедрением в 2006 году активного эпидемиологического надзора в больнице. Признаки НП развивались в разные сроки от начала проведения ИВЛ. Чаще (44,53%) выявлялись в период от 5 до 10 суток от начала ИВЛ. Выявлена связь с длительностью ИВЛ [78]. По данным исследования EPIC, в котором принимали участие 1500 ОРИТ 17 европейских стран, более 40% больных этих отделений имели признаки инфекции, причем у половины из них инфекция дыхательных путей возникала в период пребывания в ОРИТ. Частота НП в ОРИТ в 5-10 раз выше, чем в др. отделениях [48]. В эпидемиологическом исследовании EPIC II, включающем 14414 пациентов 1265 отделений из 76 стран по всему миру, частота инфекций среди пациентов ОРИТ составляет 50,9% (в России 58%) [4]. Среди экстренно поступивших в стационары США 35% больных переносят НП [67].

По результатам исследования проведенного в республике Северная Осетия в период с 1993 по 2010 гг. установлено, что за период наблюдения зарегистриро-

вано 1176 случаев НП. Показатель заболеваемости на 1000 госпитализаций составил 0,56 [128]. В РФ – 0,8, в Санкт-Петербурге – 2,5. Заболеваемость выше у пожилых людей, новорожденных детей, пациентов с тяжелым течением основного заболевания, сопутствующей патологией, подвергшихся агрессивным и инвазивным медицинским манипуляциям, трансплантацией органов и тканей [145, 146].

В настоящее время изучены особенности НП у пострадавших с ожогами, установлено, что частота развития НП у обожженных зависит от общей площади поражения и глубины ожога, развившаяся пневмония является наиболее частым инфекционным осложнением и причиной летального исхода [74].

В Днепропетровске изучены особенности течения НП у пациентов с пневмонией на фоне онкологических заболеваний крови, проходивших программное лечение на базе гематологического центра КЗ «Днепропетровская городская многопрофильная клиническая больница №4» в течение 2010-2012 гг. Практически у 50% пациентов с заболеваниями крови на фоне полихимиотерапии развивалась НП и характеризовалась 30% летальностью. Этиологическими агентами в 70 % случаев были грамотрицательные бактерии. Ассоциации бактерий выявлены в 63%. Ассоциации с грибами – 58,4%. У 50% обследуемых этиологический агент не был установлен [18].

Более высокий риск развития НП отмечен у пациентов с онкологическими заболеваниями [17]. В Амурской области проведено исследование заболеваемости госпитальной инфекцией взрослых пациентов с гемобластозами. Установлено, что при проведении современных протоколов программного лечения гемобластозов риск развития инфекционных осложнений очень высок: при остром лимфобластном и нелимфобластных лейкозах – 88 и 90% во время проведения индукции ремиссии и 40 и 80% при проведении реиндукции и консолидации ремиссии, соответственно; при хроническом лимфолейкозе у 85%, при множественной миеломе (ММ) у 40%, при лимфомах у 50% больных. Наиболее частыми осложнениями гемобластозов являются фебрильная нейтропения, мукозит и пневмония. Наиболее тяжелыми осложнениями являются пневмония, некротическая энтеропатия и

сепсис. В период агранулоцитоза в легких вследствие дефицита нейтрофилов не формируется плотный воспалительный инфильтрат, дающий четкую клиническую и рентгенологическую картину пневмонии, поэтому у таких больных часто отсутствует характерная аускультативная картина пневмонии, при традиционном рентгенологическом исследовании выявить инфильтрацию в легких не представляется возможным. У таких больных при наличии лихорадки следует выполнять КТ легких независимо от аускультативной картины и без предварительной рентгенографии. При наличии соответствующего санитарного режима, современных антибактериальных препаратов, препаратов гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и другой вспомогательной терапии прогноз инфекционных осложнений на фоне агранулоцитоза, при отсутствии неконтролируемой прогрессии гемобластозов, чаще благоприятный. [3]. Возникновению НП при хронических лейкозах, кроме нейтропении и тяжелого иммунодефицита, способствует высокий лейкоцитоз с образованием лейкостазов в сосудах легких и бронхов с нарушением микрогемодициркуляции [23, 64, 65, 141]. У больных ММ кроме иммунодефицита возникновению пневмоний способствует наличие белковых стазов в сосудах с нарушением микрогемодициркуляции [63]. При стационарном лечении хронических миелопролиферативных заболеваний НП встречаются редко [126]. В период с 2013-2015 гг. проведено исследование особенностей НП в г. Улан-Удэ. Полученные результаты указывают на такие особенности НП как: преобладание среди заболевших лиц мужского пола с тяжелой коморбидной патологией, двусторонней локализацией пневмонии. Среди основных заболеваний, послуживших поводом для госпитализации, были ХОБЛ, алкоголизм [9].

В Новосибирском государственном университете в 2017 г. рядом ученых проведено исследование по изучению случаев НП у больных с ОНМК. Пневмония у данной категории пациентов развивается в связи с тем, что это лица пожилого возраста имеющие сниженные энергетические резервы и противоинфекционный иммунитет, гиподинамию, сниженные возможности поддержания агрегационного состава крови, множественные фоновые хронические заболевания. Это состояние

известно в литературе, как «инсультиндуцированные инфекции» [21]. РНП наиболее часто возникают при массивных кровоизлияниях. Исход определяет патология со стороны др. органов и систем даже при тяжелом инсульте [80].

Экономический ущерб значителен: в РФ – 10-15 млрд рублей в год, в Европе – около 7 млрд евро, в США – 6,5 млрд долларов [128, 146, 220, 234, 251].

Предупреждение неблагоприятного исхода заболевания и прогнозирование остается одним из актуальных вопросов. В литературе имеются данные проведенных исследований в различных регионах России. Так, в г. Улан-Удэ в 2013-2015 гг. выявлено, что в группе умерших больных преобладали лица мужского пола средней возрастной группы с двусторонней локализацией НП (свыше 54%), реже правосторонней нижнедолевой локализацией. Анализ сопутствующей патологии показал, что частой причиной госпитализации являлась ХОБЛ (18%). Также выявлено большое количество больных длительно употребляющих алкоголь (42%), с заболеваниями печени (7%), реже у пациентов с ИБС и ХПН (8,9%) [9].

В отношении вопроса о факторах, способствующих присоединению заболевания, и причин, приводящих к летальному исходу, приводят данные собственных исследований следующие авторы. В Орловском государственном университете И.А. Сидоренко (2017 г.) в своем исследовании НП при многодневной ИВЛ указывает на зависимость развития НПивл от продолжительности ИВЛ. НПивл является независимым прогностическим признаком летального исхода у тяжелых больных [109]. В исследовании, проведенном в г. Смоленске, было замечено, что «критический возраст» для развития летального исхода от НП был возраст 61-65 лет у пациентов с полиморбидным фоном [101]. Основными возбудителями являлись *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa* [2]. Достоверное повышение риска летального исхода при НП, вызванной грамотрицательными бактериями, отмечено в исследовании В.Б. Белобородова (2017 г.) [13]. В Новосибирском государственном университете в 2017 г. проведено исследование влияния искусственных дыхательных путей на исход интенсивной терапии у пациентов с ОНМК. Установлено, что непосредственной причиной летального исхода

являлась преимущественно НП. Тяжесть НП и риск летального исхода у больных с ОНМК ассоциировался не только с ИВЛ, но и с трахеостомией [21].

Длительная госпитализация, ИВЛ как фактор риска НП отмечен и в исследовании Д.В. Одиноцова в 2017 г в г. Москва [76]. К факторам, предрасполагающим к НП при ОНМК, относят: тяжесть неврологических расстройств, возраст, наличие в анамнезе СД, нарушение глотания, медицинские манипуляции, такие как катетеризация центральных вен. Значимые факторы риска возникновения НП у больных с травмами грудной клетки и брюшной полости были выявлены в исследовании Э.П. Сорокина в 2016 г.: ИВЛ более 48 часов, зондовое питание, длительное нахождение в ОРИТ, два и более оперативных вмешательства [82].

Одним из факторов, определяющих исход заболевания, является своевременно назначенная адекватная, эмпирическая антибактериальная терапия. Учитывая тот факт, что этиология НП носит в большинстве случаев полимикробный характер и является грамотрицательной, полирезистентной микрофлорой для назначения адекватной, эмпирической терапии необходимо знание особенностей микробиологического пейзажа в стационаре. Обязательным в ежедневной работе каждого ЛПУ и отделениях в пределах одного стационара является постоянный микробиологический мониторинг спектра возбудителей и их чувствительности к антибиотикам т.к. существуют особенности выявляемых возбудителей. Экстраполирование данных, полученных в других ЛПУ, необходимо проводить с осторожностью.

Микробиологический мониторинг ИВЛ-ассоциированных инфекций дыхательных путей изучен в г. Челябинске в ОРИТ хирургического профиля у больных с тяжелой травмой. Заболеваемость НПивл составила $7,8 \pm 1,2$ на 1000 дней ИВЛ. Среди возбудителей характерно преобладание грамотрицательных бактерий: *Acinetobacter*, *Pseudomonas aeruginosa*, чаще в виде микробных ассоциаций. Выделенные возбудители обладали полиантибиотикорезистентностью, большая степень устойчивости проявлялась к аминогликозидам, фторхинолонам, пенициллинам, цефалоспорином III поколения [78, 79, 250].

По данным других авторов также отмечено доминирование полирезистентной грамотрицательной микрофлоры [13, 50]. В Алтайском крае при бактериологическом исследовании возбудителями НП были грамотрицательные микроорганизмы, среди которых были *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* в составе микробных ассоциаций. В г. Санкт-Петербурге в исследовании, проведенном А.В. Прохоровым в 2017 г., среди возбудителей НП преобладали грамотрицательные бактерии с высокой степенью полирезистентности к антибиотикам. А также, отмечено возрастание роли грамположительных возбудителей: *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*. Самые частые возбудители НП являются – *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* [114]. Результаты многоцентрового эпидемиологического исследования МАРАФОН в 2011-2012 гг. свидетельствуют о высокой частоте резистентности к современным цефалоспорином *Klebsiella pneumoniae*. Аналогичные результаты получены в Российском многоцентровом исследовании ЭРГИНИ. *Pseudomonas aeruginosa* была отмечена, как «проблемный» возбудитель НПивл с точки зрения выбора антибиотика. В Пензенской области в 2014 г. выявлено преобладание полирезистентных штаммов: *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter* [4]. В г. Екатеринбурге в 2015 г. в исследовании Е.А. Гайфутдинова, В.А. Руднова, В.А. Багина зарегистрирован большой процент случаев грамотрицательной микрофлоры [33].

В изучаемой литературе нам не встретились публикации, посвященные изучению клинко-эпидемиологических особенностей НП в Амурской области. Отсутствуют данные об особенностях возбудителей данного заболевания, спектре антибиотикорезистентности. С учетом актуальности вопросов диагностики, микробиологической верификации диагноза, прогнозирования и предупреждения летальных исходов и оптимизации лечения НП нами была выбрана данная тема для диссертационного исследования.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основу работы положены клинические, микробиологические, лабораторные, инструментальные, фармакоэкономические исследования, выполненные на кафедре госпитальной терапии с курсом фармакологии ФГБОУ ВО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава России и ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» (АОКБ).

2.1. Общее описание исследования и характеристика обследованных больных

На основе анализа историй болезней пациентов с НП из ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» (АОКБ), ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница» (ГКБ), Белогорской, Зейской и Константиновской ЦРБ изучена эпидемиология НП в г. Благовещенске и Амурской области.

Для достижения поставленной цели проведен анализ историй болезни больных с диагнозом «нозокомиальная пневмония», находившихся на лечении в специализированных отделениях АОКБ, в т.ч. ОРИТ, в 2011-2017 гг. В исследование включались больные с подтвержденным диагнозом НП в возрасте старше 18 лет, проживающие на территории Амурской области.

Изучено 362 истории болезни больных с диагнозом «нозокомиальная пневмония», находившихся на лечении в разных отделениях ГАУЗ АО «АОКБ». Из них: 118 включены в проспективное исследование с целью изучения особенностей клинической картины заболевания, оценки клинической эффективности проведенной им антибактериальной терапии и расчета стоимости лечения с последующей оценкой экономической эффективности лечения; 120 историй болезни пациентов, находившихся в ОРИТ разного профиля, изучены ретроспективно для выявления особенностей течения нозокомиальной пневмонии; 39 историй болезни умерших больных с диагнозом «нозокомиальная пневмония» изучены ретроспективно с целью проведения сравнительной характеристики случаев НП с летальным исходом и выздоровлением, а также выявления факторов риска неблаго-

приятного исхода заболевания. Ретроспективно изучено 70 историй болезни пациентов с диагнозом «НП», находившихся на лечении в ГАУЗ АО «ГКБ» г. Благовещенска, и 15 историй болезни больных из ЦРБ Амурской области. Кроме историй болезни были отобраны 456 образцов материала (мокрота, бронхиальный смыв) с целью бактериологического исследования для изучения особенностей микробиологического пейзажа стационара (Рисунок 1).

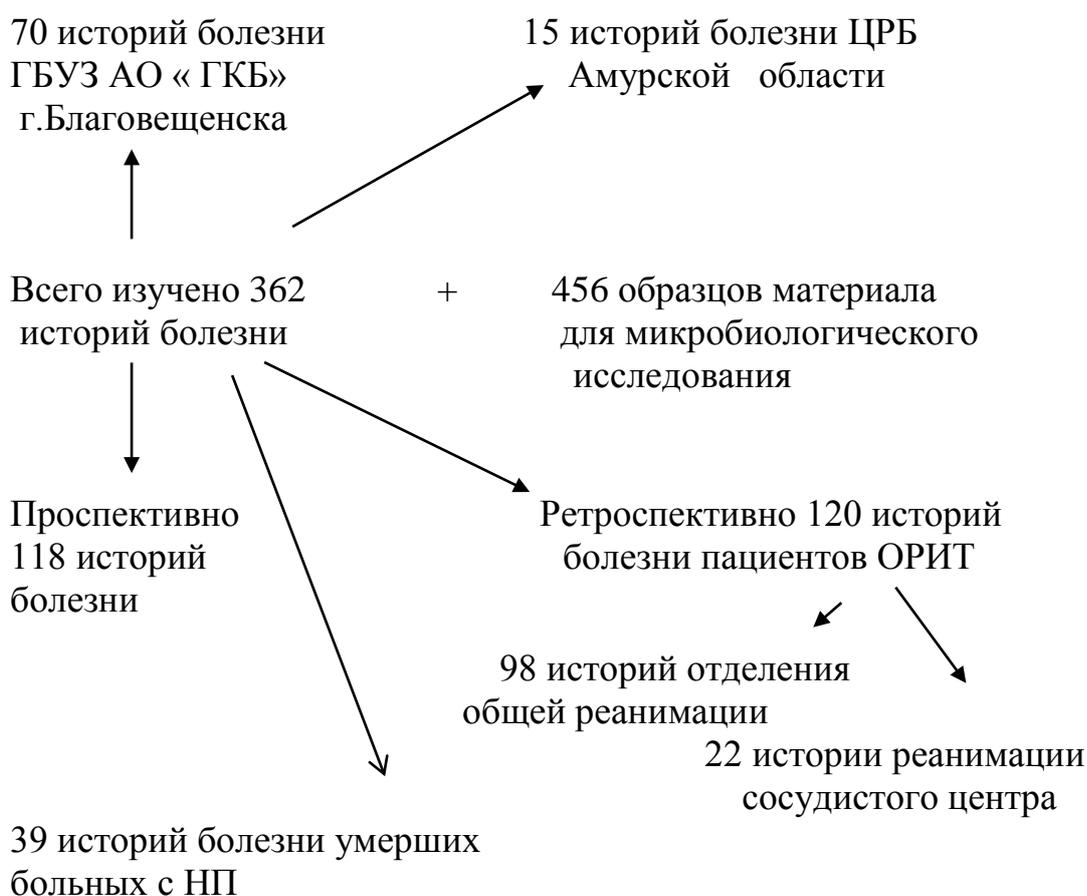


Рис. 1. Дизайн исследования

Диагноз НП выставлялся на основании клинико-рентгенологической картины согласно Международной классификации болезней X пересмотра, уточнялись варианты течения заболевания, срок развития пневмонии, степень тяжести заболевания, выявлялись факторы риска развития пневмонии и развития неблагоприятного исхода. Пневмонию, развившуюся через 48 часов и более после госпитализации

при отсутствии инкубационного периода при поступлении пациента в стационар расценивали как нозокомиальную. Подтверждали диагноз данными анамнеза, результатами общеклинических, эндоскопических, бактериологических методов исследования. Критерии диагноза НП включали: лихорадку, лейкоцитоз, появление гнойной мокроты и инфильтрации легочной ткани при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки через 48 часов и более с момента госпитализации; отсутствие связи пневмонии с инфекцией, находящейся в инкубационном периоде на момент поступления. Эндоскопическими признаками НП является наличие особенно персистирующего, гнойного секрета в дистальных отделах бронхиального дерева. Диагноз подтверждается наличием эластических волокон в секрете трахеи. Для ретроспективной оценки легочной инфекции использовалась шкала, включающая оценку таких параметров, как: температура тела, характерная перкуторная и аускультативная симптоматика, количество лейкоцитов в периферической крови, наличие мокроты, рентгенологически выявляемые инфильтраты в легких [124, 133]. Дополнительными критериями, регистрирующимися ретроспективно, считаются эффект от лечения антибиотиками, отсутствие признаков других воспалительных заболеваний. Лучевая диагностика с применением рентгенологических методов, метода компьютерной томографии позволяет подтвердить пневмонию почти в 100% случаев. Также для подтверждения диагноза необходима микробиологическая верификация причинного микробного агента (обнаружение возбудителя в диагностическом титре) [36, 124].

Пациенты с пневмонией как осложнением сепсиса из исследования исключались.

На основании данных анамнеза, физического обследования и других методов исследования проводили оценку степени тяжести НП. Течение НП классифицируется на легкое, среднетяжелое, тяжелое и крайне тяжелое. Степень тяжести пневмонии определяли по выраженности таких критериев как: частота дыхания, частота сердечных сокращений, лихорадка, интоксикационный синдром и наличие осложнений (классификация Н.С. Молчанова, 1964г., Е.В. Гембицкий, 1983г.,

О.В. Коровина, 1968г., В.П. Сильвестров, 1982г.). Также для уточнения тяжести НП и прогнозирования ее исхода, использовали шкалы CPIS и ДОП (шкала диагностики и оценки тяжести нозокомиальной пневмонии). Оценка тяжести заболевания проводилась по баллам от 0 до 2, суммировались баллы характеризующие такие показатели как, температура тела, количество лейкоцитов в периферической крови, бронхиальная секреция, респираторный индекс PaO_2 , объем инфильтрации легочной ткани. Сумма баллов 6-7 соответствует умеренной тяжести заболевания, 8-9 баллов – тяжелой пневмонии, 10 и более - крайне тяжелой пневмонии. Критерии тяжелого течения НП (наличие хотя бы одного критерия): госпитализация в ОРИТ, потребность в ИВЛ, выраженная дыхательная недостаточность (ЧДД более 30 в мин., $SaO_2 < 90$ мм рт.ст.), быстрая отрицательная рентгенологическая динамика, двустороннее, мультилобарное поражение, абсцедирование, нарушение сознания, гипертермия свыше $39,5^0$ или ниже $36,5^0$, артериальная гипотензия ($САД < 90$ мм рт.ст., $ДАД < 60$ мм рт.ст.), клинические признаки дисфункции органов, гиперлейкоцитоз свыше 30 тысяч или лейкопения менее 4 тысяч, снижение диуреза < 80 мл за 4 часа. [46, 71, 73, 133].

С учетом полиморфизма клинических проявлений в дебюте заболевания (первые 2-3 суток от начала заболевания) выделяют три варианта НП: типичный, скрытый, малосимптомный. Выраженность клинических признаков обусловлена свойствами возбудителя и состоянием организма, а в более поздний период динамика клинико-лабораторных и рентгенологических симптомов определяется эффективностью проводимого лечения [36, 124, 133].

Типичный вариант течения НП характеризовался классическим началом заболевания с появлением четких клинических и рентгенологических признаков.

При скрытом варианте течения НП общая воспалительная реакция регистрировалась еще до развития пневмонии и была обусловлена основным или фоновым заболеванием (травмой, повреждением тканей при оперативном вмешательстве, деструктивных процессах в органах, опухолях, аутоиммунном воспалении). Картина основного заболевания скрывала симптоматику начала пневмонии.

Клиническими особенностями малосимптомного варианта течения НП являлись, отсутствие острого начала, отсутствие лихорадки в начале заболевания и скудная симптоматика пневмонии; признаки легочного воспаления в начале заболевания были минимальными или отсутствовали. Малосимптомный вариант течения НП регистрировался в более поздние сроки с момента госпитализации, главным образом выявлялся у пациентов отделений реанимации.

Наличие у больного скрытого или малосимптомного варианта течения НП являлось фактором риска поздней диагностики заболевания в связи со скудной клинической, физикальной симптоматикой, что приводило к позднему назначению антибактериальной терапии и, как следствие, ухудшению исхода заболевания [80, 50, 114].

Пациенты были включены в исследование на основании их информированного согласия в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (2013) и правилам клинической практики в Российской Федерации, утвержденным Приказом МЗ РФ от 19.06.2003 г. № 266. Работа одобрена этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Амурская ГМА» Минздрава России (протокол заседания от 1 июня 2012 г. № 9).

Больные были разделены на две группы по сроку развития пневмонии: 1-я группа, больные с НП развившейся до 5 суток от момента госпитализации – ранние пневмонии (РНП) (n=57). 1-я группа больных представлена преимущественно лицами мужского пола 32 человека (57,8% от числа больных в группе, 27,9 % от общего числа больных). Средний возраст пациентов составил $59,3 \pm 3,6$ лет.

2-я группа, больные с развившейся НП начиная с 5-х суток госпитализации и позже – поздние пневмонии (ПНП) (n=61). Среди пациентов 2-й группы также большее число лиц мужского пола – 37 (59% от числа больных в группе, 30,5% от общего числа больных). Средний возраст пациентов составил $58,6 \pm 1,6$ лет.

Подробная характеристика 2 групп пациентов будет приведена в главе 3.

Работа выполнена в четыре этапа:

На I этапе исследования проводилось изучение особенностей клинической картины заболевания, сравнительная характеристика случаев НП с летальным исходом и выздоровлением, особенностей течения НП у больных, находящихся в ОРИТ различного профиля.

На II этапе исследования изучались особенности микробиологического пейзажа ЛПУ, выявлялись наиболее частые возбудители заболевания, определялся спектр их чувствительности и резистентности к антибиотикам.

На III этапе оценивалась клиническая эффективность антибактериальной терапии в сравниваемых группах, затем проводился расчет стоимости терапии в группах сравнения, как основного курса, так и антибиотиков второго ряда. Затем была выполнена оценка экономической эффективности лечения.

На IV этапе составлялся алгоритм диагностики и лечения (выбор режима антибактериальной терапии, препаратов и их доз препаратов) НП.

2.2. Инструментальные, лабораторные и бактериологические методы исследования

Всем пациентам выполнялся стандарт клинического минимума обследования (общий анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови, бактериологический анализ мокроты или бронхиального секрета, рентгенограмма органов грудной клетки, бронхоскопия). В качестве материала для бактериологического исследования использовали мокроту, бронхиальный смыв. Образцы материала подвергали микроскопическому скринингу для определения их пригодности к дальнейшему изучению. Критерием пригодности служило наличие более 25 лейкоцитов и менее 10 эпителиальных клеток в поле зрения при малом увеличении ($\times 100$). Пригодные образцы культивировали, осуществляли количественное бактериологическое исследование, нативную микроскопию и определяли окраску микроорганизмов по Граму. Возбудителями НП считались бактерии, которые обнаруживались в мокроте в большом количестве – 10^6 КОЕ и более в 1 мл мокро-

ты. Исследование чувствительности к антибиотикам проводили диффузионно-дисковым методом. Вероятным этиологическим агентом является микроорганизм при наличии хотя бы одного их критериев: 1) верификация возбудителя в гнойной мокроте культуральным и микроскопическим методами; 2) выявление предполагаемого возбудителя и нейтрофилов мокроте и бронхиальном смыве (после окраски по Граму); 3) идентификация возбудителя в плевральной жидкости. Рентгенологическое исследование проводилось всем больным (обзорные рентгенограммы в двух проекциях, компьютерная томография) в начале лечения и в динамике [36].

2.3. Методика фармакоэкономического исследования

Антибиотики с высокой активностью в отношении наиболее частых возбудителей НП в данном ЛПУ и входящие в Федеральный перечень жизненно-необходимых лекарственных средств были выбраны для проведения сравнительной оценки эффективности терапии. Фармакоэкономическому анализу подвергнуты группы больных с диагнозом НП в зависимости от срока развития пневмонии: 1-я группа – ранние пневмонии (n =57); 2-я группа – поздние НП (n=61).

Каждая группа разбита на подгруппы в зависимости от схемы антибактериальной терапии:

1А – пациенты, получавшие комбинированную терапию: левофлоксацин по 0,5 гр. 2 раза в сутки внутривенно капельно и цефтазидим по 2гр. 3раза в сутки внутривенно капельно (n= 37). Среди пациентов данной группы преобладали мужчины – 23 (62,1%), женщин было – 14 (37,9%). Средний возраст больных составил $60,5 \pm 1,2$.

1Б – пациенты, получавшие монотерапию амоксициллина/клавуланатом в дозе 1,2 гр. 3 раза в сутки внутривенно капельно (n= 20). Из них 9 (45%) – мужчин, 11 (55%) – женщин. Средний возраст = $58,3 \pm 1,5$.

2А – больные, получавшие комбинированную терапию амикацином в дозе 1,5 гр. 1 раз в сутки внутривенно капельно и цефоперазона/сульбактам по 2гр. 3

раза в сутки внутривенно капельно (n= 34). Среди больных данной группы преобладали мужчины – 21 (61,7%), женщин – 13 (38,3%). Средний возраст составил $54,6 \pm 1,2$.

2Б – пациенты, пролеченные препаратом меропенем по 1гр. 3 раза в сутки внутривенно капельно в качестве монотерапии (n = 27). Мужчин – 16 (59,2%), женщин – 11 (40,8%). Средний возраст = $61,3 \pm 1,3$.

Антибактериальные препараты назначались в дозах, рекомендованных стандартами лечения пневмонии у взрослых.

Исследование носило проспективный характер. Для оценки экономической эффективности различных схем антибактериальной терапии проведен анализ «затрат/эффективность» и «минимизации затрат».

Анализ «затрат/эффективность» позволяет определить корреляцию между затратами на лечение и его эффективностью, а также выбрать доминантную альтернативу с минимальным коэффициентом затрат\эффективность. Эта цель достигается путем решения нескольких задач: провести клинический анализ эффективности сравниваемых способов лечения; рассчитать сумму расходов на лечение одного больного и коэффициентов эффективности затрат по каждой схеме лечения; провести сравнение полученных данных по каждой схеме лечения.

Эта методика подразумевает наличие одинаковых единиц измерения эффективности лечения. В исследовании использован интегральный коэффициент клинической эффективности (ИККЭ), который включал следующие критерии: общее состояние больного, динамику симптомов интоксикационного и бронхитического синдромов, выраженность дыхательной недостаточности, купирование воспалительных изменений в периферической крови, рентгенологическую динамику.

Расчет ИККЭ производили по формуле:

$$\text{ИККЭ} = \frac{K+T+Ч+A+Л+Ф+P+C}{8} \quad (\text{формула 1})$$

где

К – кашель

Т – температура тела

Ч – частота дыхательных движений
А – аускультативная симптоматика
Л – количество лейкоцитов в периферической крови
Ф – уровень фибриногена крови
Р – рентгенологическая картина
С – состояние больного

Каждый критерий оценивался как положительный и отрицательный в зависимости от проявления положительной динамики в каждом случае. ИККЭ от 75 до 100% расценивался как высокая эффективность, от 35 до 74% – средняя эффективность, от 0 до 34% – низкая эффективность. Оценка эффективности проводилась после окончания антибактериальной терапии.

Расходы на медикаментозное лечение состоят из затрат: на стоимость лекарственного средства; стоимость расходных материалов для его введения (шприцы, системы для внутривенных инфузий, вата, спирт, физиологический раствор); затрат на диагностику; стоимость антибактериальной терапии второго ряда. Потребность в препаратах на курс лечения рассчитывалась исходя из суточной дозы препарата и количества дней лечения. Стоимость симптоматической терапии (отхаркивающие препараты, бронхолитики) при всех схемах лечения не учитывалась, т.к. была одинакова во всех группах сравнения. Использовались расходные материалы: спирт этиловый 70%, вата медицинская нестерильная, перчатки хирургические, системы для внутривенного введения препаратов. На одно внутривенное введение расходовалось 200 мл. физиологического раствора, 12 г. 70% этилового спирта, 1 г. ваты. При расчете стоимостных показателей использовали закупочные цены аптеки ГАУЗ АО «АОКБ» на 9.03.2016 г. (Таблица 1). Закупка препаратов производилась по результатам аукционов и котировок цен по наименьшей стоимости.

Таблица 1

Конъюнктурная справка на лекарственные препараты и расходный материал

Название лекарственного средства	Производитель (фирма, страна)	Цена, руб.
Лекарственные средства		
Амикацин, фл.0,5 г	КРАСФАРМА, Россия	25,13
Амоксициллина/клавуланат, 1г+0,2г	КРАСФАРМА, Россия	70,80
Ванкомицин, 1г №1	Дждас Экспоим ООО Индия	150,00
Меропенем, фл. 0,5г	Дждас Экспоим ООО Индия	340,00
Левифлоксацин, 5 мг/мл 100мл	Синтез ОАО,Курган	49,00
Метронидазол, р-р фл.0,5% 100мл	ООО Ист-Фарм	18,00
Цефоперазона/сульбактам, фл.2,0г	Синтез ОАО, Россия	154,07
Азитромицин, лиоф. д/инф. 500мг №1	Хемофарм, Сербия	217,80
Цефотаксим порошок для в\в,в\м введ., фл.1г	КНР	19,20
Цефтазидим, 2г	Синтез ОАО Курган	127,50
Цефтриаксон 2,0г	Синтез, Россия	50,40
Ципрофлоксацин, фл. 200мг/100мл	Ист-Фарм	20,90
Натрия хлорид, 0,9% 200мл		25,00
Расходные материалы		
Вата медицинская, 250 г		38,98
Спирт 70%, 150 мл		13,80
Система для внутривенного введения		8,73
Перчатки хирургические		4,20
Шприц 5,0мл		1,92

Для расчета расходов на диагностические мероприятия использовали стоимость клинических и биохимических анализов крови, мочи, мокроты, бактериологических методов исследования, рентгенологических, эндоскопических и функциональных исследований согласно прейскуранту цен на 1.01.2016 г (Таблица 2).

Все полученные данные заносились в индивидуальные карты больных с диагнозом нозокомиальная пневмония.

Для каждой схемы лечения проведен анализ «стоимость/эффективность». Расчеты проводились по формуле: $CEA = DC + IC / Ef$, где

CEA – соотношение «затрат / эффективность» (затраты на единицу эффективности);

ДС – прямые затраты (антибактериальные препараты 1-го и 2-го ряда, расходные материалы, диагностика);

ИС – не прямые затраты (расчет не проводился, т.к. исследование не предполагало сбор информации о социальном статусе пациентов и не представлялось возможным оценить затраты на оплату листков нетрудоспособности, стоимость производственных потерь и т.д.);

Ef – эффективность лечения (количество вылеченных больных).

Таблица 2

Прейскурант цен

<i>Наименование исследования</i>	<i>Стоимость, руб.</i>
Лабораторные методы исследования	
Клинический анализ крови	250,00
Общий анализ мочи	200,00
Общий анализ мокроты	350,00
Бактериологическое исследование мокроты (БАЛ)	350,00
Биохимический анализ крови:	
Глюкоза	120,00
Общий белок	100,00
Мочевина	140,00
Креатинин	150,00
АСТ	150,00
АЛТ	150,00
Билирубин	240,00
Холестерин	150,00
Калий	200,00
Фибриноген	150,00
Рентгенологические, эндоскопические, функциональные методы исследования	
Фибробронхоскопия	1000,00
Санация бронхов	1,300
Обзорная рентгенография органов грудной клетки в 2-х проекциях	700,00
Компьютерная томография органов грудной клетки	3,500
Спирография	450,00
ЭКГ	550,00

В связи с тем, что количественную оценку не прямых расходов провести невозможно, формула для расчета выглядит так: $CEA = ДС / Ef$. При различных за-

тратах и эффективности сравниваемых вмешательств экономически более эффективным (доминантным) считают тот метод, коэффициент «затрат / эффективность» которого меньше.

Анализ «минимизации затрат»

Сравнивались затраты на каждую схему лечения. Учитывая, что оценка прямых расходов не производилась, для расчета показателя использовали формулу:

$СМА = ДС1 - ДС2$, где

ДС1 и ДС2 – стоимость сравниваемых схем лечения;

СМА – показатель разницы затрат.

На основании полученных результатов выбран наиболее экономически рентабельный и эффективный вариант лечения.

2.4. Статистические методы анализа результатов исследования

Результаты, полученные в ходе исследования, обрабатывались на персональном компьютере под управлением операционной системы Windows 2007 с использованием лицензированного пакета программ Statistica 6.1. [96, 97]. Использовалась характеристика вариационных рядов с определением средней арифметической (M) и ошибки средней арифметической (m). Результаты исследования количественных параметров в группах сравнения представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая, m – стандартная ошибка среднего значения. Для качественных переменных определяли частоту и долю (%) от общего числа случаев, доверительный интервал. Сравнение групп больных проводилось при помощи t -критерия Стьюдента для количественных переменных и критерия Уилкоксона и критерия χ^2 – для качественных. Все тесты выполнялись для двустороннего уровня статистической значимости $p < 0,05$. Для определения рисков рассчитывали отношение шансов (ОШ).

ГЛАВА 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ В БОЛЬНИЦАХ АМУРСКОЙ ОБЛАСТИ

3.1. Характеристика стационара ГАУЗ АО «Амурская областная клиническая больница» и особенности нозокомиальной пневмонии в данном стационаре

Амурская областная клиническая больница (АОКБ) – ведущее многопрофильное лечебно-профилактическое учреждение Амурской области, одно из крупнейших специализированных медицинских учреждений Дальневосточного Федерального округа, в котором оказывают специализированную, в том числе высокотехнологичную, консультативно-диагностическую помощь в амбулаторных и стационарных условиях.

Стационар рассчитан на 1060 коек: 29 специализированных отделений, из них – 11 единственные в области.

В составе больницы 7 центров, в том числе региональный сосудистый центр, перинатальный, центр медицинской реабилитации, центр охраны здоровья семьи и репродукции, территориальный центр медицины катастроф, профпатологический центр.

Отделения, входящие в состав терапевтической службы, охватывают весь спектр терапевтических специальностей: отделение гематологии, гастроэнтерологии с койками эндокринологии, кардиологическое отделение, пульмонологическое, нефрологическое, отделение гемодиализа, неврологическое, отделение ревматологии, отделение гипербарической оксигенации, отделение физиотерапии.

Хирургический блок включает в свой состав отделение микрохирургии глаза (МХГ), отделение общей хирургии, травматологии, отделение сочетанной травмы, сосудистой хирургии (СХО), оториноларингологии, отделение челюстно-лицевой хирургии (ЧЛХ), термических поражений (ТПО), урологическое отделение, нейрохирургическое (НХО), отделение колопроктологии, отделение тора-

кальной хирургии, гинекологии, отделение рентгенологических методов диагностики и лечения, отделение реанимации и анестезиологии.

Диагностический блок состоит из приемного отделения, отделения ультразвуковой диагностики, функциональной диагностики, эндоскопии, лучевой диагностики, отдела лабораторной диагностики, патологоанатомического отделения. В структуру больницы входит областная консультативно-диагностическая поликлиника, состоящая из взрослого и педиатрического отделения.

В состав АОКБ входят обособленные структурные подразделения, в которых оказывается помощь населению Благовещенского района численностью 27 181 человек: Благовещенская центральная районная поликлиника, Сергеевская врачебная амбулатория, Волковская врачебная амбулатория, Новопетровская врачебная амбулатория.

Работа стационаров осуществляется в круглосуточном режиме, помощь оказывается в плановом и экстренном порядке, пациенты получают высокотехнологичную медицинскую помощь, выполняются инвазивные и неинвазивные методики диагностики заболеваний, проводятся оперативные вмешательства различной сложности: нейрохирургические, на брюшной и грудной полостях, на сосудах, при сочетанной травме, травматологические, при ожогах и отморожениях и др. Больные в таких стационарах находятся, как правило, с тяжелой сочетанной патологией, определенная категория больных получает заместительную почечную терапию, системные глюкокортикостероиды (СГКС), цитостатики. Во многих случаях требуется наблюдение и интенсивная терапия в условиях ОРИТ.

С 2010 года в АОКБ функционируют травматологический центр 1 уровня и Региональный сосудистый центр (РСЦ), включающий в свой состав отделение неотложной кардиологии и отделение неотложной неврологии. В составе РСЦ предусмотрено специализированное отделение реанимации и интенсивной терапии на 24 койки (12 отделения неотложной кардиологии и 12 отделения неотложной неврологии). Пациенты сосудистого центра, как правило, лица пожилого возраста с коморбидным фоном, это больные, доставляемые в стационар скорой ме-

дицинской помощью (СМП) из дома и первичных сосудистых отделений различных стационаров области. Наиболее часто встречающиеся диагнозы у данных больных – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) различного характера и острый инфаркт миокарда (ОИМ).

Также в состав стационара входит отделение реанимации общего профиля на 12 коек, в котором находятся на лечении пациенты из различных специализированных отделений стационара как терапевтического, так и хирургического профиля. Пациенты ОРИТ общего профиля представляют собой группу больных с тяжелым состоянием, наличием различной соматической патологии, чаще это больные хирургического профиля, госпитализируемые по экстренным показаниям из других лечебных учреждений области и города, требующие экстренных оперативных вмешательств, ИВЛ, пациенты с сочетанной травмой, черепно-мозговой травмой (ЧМТ), ушибами головного мозга, острой кишечной непроходимостью, желудочно-кишечными кровотечениями, больные с ожоговой болезнью, пациенты после эндопротезирования суставов, больные с внебольничной и нозокомиальной пневмонией, сепсисом, тяжелым течением хронических неспецифических заболеваний легких и др.

Таким образом, большее число пациентов относится к группе риска присоединения нозокомиальной инфекции нижних дыхательных путей.

118 пациентов АОКБ с госпитальными пневмониями были включены в проспективное исследование с целью изучения особенностей клинической картины заболевания, оценки клинической эффективности проведенной им антибактериальной терапии и расчета стоимости лечения. В зависимости от срока развития НП были разделены на 2 группы.

1-я группа (пациенты с диагнозом «ранняя» НП, n=57) представлена преимущественно лицами мужского пола (32 человека). Средний возраст пациентов составил $59,3 \pm 3,6$ лет. По варианту течения преобладало типичное течение болезни – 46 случаев (80,8% от группы; 40% от общего числа больных), реже встречались малосимптомный вариант течения пневмонии – 6 случаев (10,5% от числа

больных в группе, 5% от общего числа больных), скрытый – 5 случаев (8,7% от числа больных в группе; 4,0 % от общего числа больных) (Таблица 3).

Таблица 3

Вариант течения НП

Вариант течения:	Общее число больных $n = 118$				% от общего числа		p, χ^2
	РНП, $n=57$		ПНП, $n=61$		РНП	ПНП	
	абс.число	% от гр.	абс.число	% от гр.			
типичный	46	80,8	8	13,1	40,0	7,0	0,001;54,2
скрытый	5	8,7	24	39,3	4,0	20,0	0,001;14,8
малосимптомный	6	10,5	29	47,6	5,0	24,0	0,001;19,3

Примечание: здесь и далее РНП – ранняя нозокомиальная пневмония; ПНП – поздняя нозокомиальная пневмония.

При анализе характера основной патологии, по поводу которой больные госпитализировались в стационар, отмечено, что большее число больных получили лечение в условиях специализированных отделений – 49 пациентов (86% от группы). В условиях реанимационного отделения требовалось лечение и наблюдение 8 больным с диагнозом ОНМК (Таблица 4).

Таблица 4

Структура заболеваемости НП в ГАУЗ АО «АОКБ»

Отделение	Общее число больных $n = 118$				% от общего числа		p, χ^2
	РНП, $n=57$		ПНП, $n=61$		РНП	ПНП	
	абс. число	% от гр.	абс. число	% от гр.			
Специализированные	49	86,0	25	41,0	42,0	21,0	0,001; 25,5
ОРИТ: общего профиля	-	-	20	33,0	-	17,0	-
сосудистый центр	8	14,0	16	26,0	6,5	13,5	0,1; 2,7

В специализированных отделениях РНП развивалась у пациентов с различной сочетанной патологией. Наиболее часто встречающаяся патология: ОНМК – 9 случаев, ожоговая болезнь – 7, черепно-мозговая травма – 6, заболевания нервной

системы, исключая ОНМК – 7, заболевания желудочно-кишечного – 6 случаев (Рисунок 2).

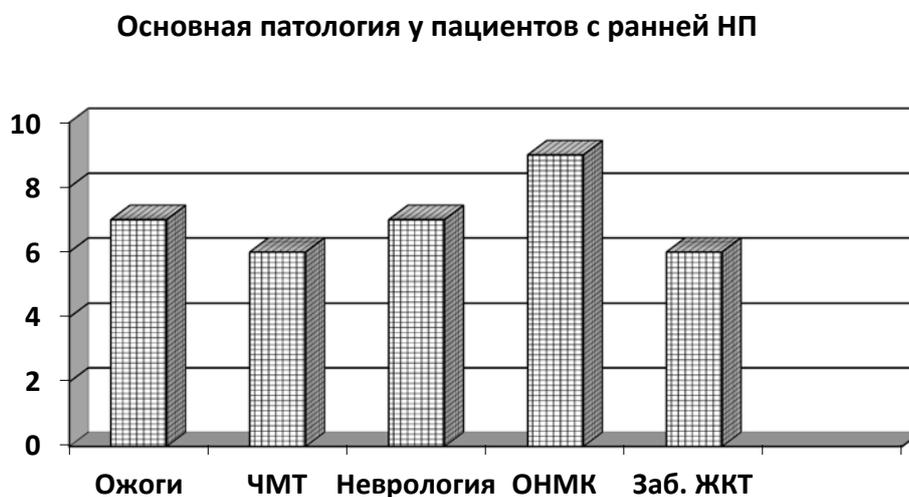


Рисунок 2

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки наиболее часто отмечена двусторонняя локализация пневмонии, реже в нижних долях правого или левого легкого (Таблица 5).

Таблица 5

Локализация НП у пациентов ГАУЗ АО «АОКБ»

Локализация НП	Общее число больных n = 118				% от общего числа		p, χ^2
	РНП, n=57		ПНП, n=61		РНП	ПНП	
	абс. число	% от числа больных в группе	абс. число	% от числа больных в группе			
Ниж. доля справа	16	28,0	21	34,0	13,5	18,0	0,45 0,55
Ниж. доля слева	16	28,0	11	18,0	13,5	9,3	0,19 1,6
Верх. доля справа	5	9,0	-	-	4,2	-	-
Верх. доля слева	3	5,0	-	-	2,5	-	-
Двусторонняя	17	30,0	29	48,0	14,0	25,0	0,04 3,8

Средний койко/день составил $22,62 \pm 1,5$.

Среди пациентов 2-группы (больные с диагнозом «поздняя» НП, $n=61$) преобладали больные мужского пола, средний возраст которых составил $58,6 \pm 1,6$ года. Течение заболевания носило преимущественно малосимптомный и скрытый характер (Таблица 3).

ПНП наиболее часто развивалась у больных с тяжелой сочетанной патологией, находившихся в ОРИТ общего профиля и сосудистого центра – 36 больных. В структуре основной патологии наиболее часто встречались: острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) – 11 случаев, ожоговая болезнь – 9, черепно-мозговая травма – 10, заболевания крови – 8 случаев (Рисунок 3).



Рисунок 3

По данным рентгенологического исследования органов грудной клетки, наиболее часто регистрировалось двустороннее поражение легких – 29 случаев, реже нижнедолевая правосторонняя локализация пневмонии (Таблица 5).

Проведен анализ выраженности симптомов пневмонии в дебюте заболевания, на основании которых определяли вариант течения НП (типичное, малосимптомное, скрытое). Установлено, что типичный вариант НП характеризовался всеми основными симптомами пневмонии, т.е. наличием кашля с гнойной мокротой, ослаблением везикулярного дыхания при аускультации, наличием влажных хрипов, лихорадки выше 38° , лейкоцитозом периферической крови более 10×10^9 , тахипноэ более 20 в мин. и т.д.

Скрытый вариант НП у исследуемых больных характеризовался отсутствием продуктивного кашля, сочетанием жесткого/ослабленного дыхания при аускультации, наличием сухих и влажных хрипов, отсутствием лихорадки, выраженными явлениями дыхательной недостаточности (ДН), требующими проведения ИВЛ. Клиника основного заболевания часто преобладала и нивелировала проявления НП.

Малосимптомный вариант течения НП также характеризовался отсутствием продуктивного кашля, ослабленным везикулярным дыханием, наличием бронхообструктивного синдрома, субфебрильной температурой тела, умеренными воспалительными изменениями в периферической крови, выраженными явлениями ДН и необходимостью ИВЛ. Результаты приведены в таблице 6.

Наличие малосимптомного и скрытого варианта НП часто приводит к гиподиагностике и поздней диагностике НП в виду скудной симптоматики заболевания. В связи с этим для пациентов из группы риска по развитию НП необходим мониторинг основных симптомов пневмонии и течения основного заболевания, динамическое рентгенологическое исследование легких. При наличии признаков утяжеления течения основного заболевания, развитии его осложнений, усугублении ДН, снижении сатурации кислорода в крови можно заподозрить присоединение НП. Также для ранней диагностики НП необходимо применять в ежедневной практике шкалу CPIS. При наличии 6 и более баллов можно говорить о высоком риске наличия НП. В 115 случаях (97,4%) имелся один или несколько факторов риска развития НП. В 72% случаев (85 больных) НП развилась у пациентов с полиморбидным фоном. 49 (41,5%) пациентам с НП, в связи с тяжестью основного заболевания требовалась экстренная госпитализация. У данной группы больных наиболее частым фактором риска является экстренное оперативное вмешательство. Из центральных районных больниц, других медицинских учреждений города направлены 14 (11,8%) пациентов, что часто подразумевает в анамнезе предшествующее применение антибиотиков. Данный факт также способствует присоединению нозокомиальной инфекции. В качестве предшествующей антибактери-

альной терапии чаще применялись антибиотики цефалоспоринового ряда (цефтриаксон, цефатоксим, цефазолин, цефтазидим, цефоперазон), реже – фторхинолоны и аминогликозиды (амикацин), в единичных случаях были назначены метронидазол, ванкомицин, меропенем, азитромицин, пенициллин, линкомицин, амоксициллина/клавуланат, гентамицин.

Таблица 6

Характеристика клинических проявлений НП в зависимости от варианта течения

Признак	Общее число больных $n = 118$		
	Варианты течения заболевания		
	Типичный $n = 54$	Скрытый $n = 29$	Малосимптомный $n = 35$
	абс. число; % от гр.	абс. число; % от гр.	абс. число; % от гр.
Кашель: - есть - отсутствует	46 (85%) 8 (15%)	5 (17%) 24 (83%)	3 (9%) 32 (91%)
Мокрота: - отсутствует - слизистая - слизисто – гнойная - гнойная	- 8 (15%) 21 (39%) 25 (46%)	24 (83%) - 1 (3%) 4 (14%)	31 (88%) - 2 (6%) 2 (6%)
Дыхание: - жесткое - ослабленное - везикулярное - жесткое/ослаб-е	12 (22%) 31 (57,4%) 2 (4%) 9 (16,6%)	2 (7%) 7 (24%) - 20 (69%)	4 (11%) 19 (54%) 2 (6%) 10 (29%)
Хрипы: - сухие - влажные - сухие/влажные	6 (11%) 40 (74%) 8 (15%)	5 (17%) 5 (17%) 19 (66%)	11 (31,4%) 6 (17,1%) 18 (51,5%)
Лихорадка: -отсут-т - 38^0 и менее - 38^0 и более	- 11 (20%) 43 (80%)	21 (72%) 6 (21%) 2 (7%)	10 (28,5%) 22 (63%) 3 (8,5%)
Уровень лейкоцитов: - менее 4×10^9 - от $4-10 \times 10^9$ - 10×10^9 и более	- 11 (20%) 43 (80%)	7 (24%) 17 (59%) 5 (17%)	7 (20%) 26 (74%) 2 (6%)
Частота дыхания: - 20 в мин. - более 20 в мин. - ИВЛ	11 (20%) 43 (80%) -	- 7 (24%) 22 (76%)	- 3 (9%) 32 (91%)

Проанализирована частота и структура заболеваемости НП в различных отделениях многопрофильного стационара. Наибольшая частота заболевания отмечена в отделении неотложной неврологии – 20 случаев, нейрохирургическом от-

делении – 16 случаев, отделении термических поражений – 16 случаев. Это обусловлено тем, что в данных отделениях находились на лечении пациенты в тяжелом состоянии, обусловленном основным заболеванием: с нарушением функции центральной и периферической нервной системы, нарушением сознания, двигательными нарушениями, требующие проведения интенсивной терапии, искусственной вентиляции легких, длительно находившиеся на постельном режиме. В данное исследование включены 10 пациентов с гемобластозами, находившихся в отделении гематологии (рис. 4). Высокий риск присоединения внутрибольничной инфекции нижних дыхательных путей у этой категории больных обусловлен выраженной иммуносупрессией вследствие основного заболевания и проводимой им химиотерапии. В структуре заболеваемости преобладали поздние НП (n=61). Это пациенты отделений неотложной неврологии – 11 случаев, нейрохирургического – 10, отделение термических поражений – 9, гематологии – 8, (Таблица 7). Этому способствует также факт длительного пребывания пациентов в стационаре в связи с характером основного заболевания.

Реже случаи заболевания НП зарегистрированы в таких отделениях, как гастроэнтерология с койками эндокринологии, кардиология РСЦ, сосудистой хирургии, нефрологии, общей хирургии, урологии, микрохирургии глаза, в родильном доме (областной перинатальный центр) (Таблица 7).

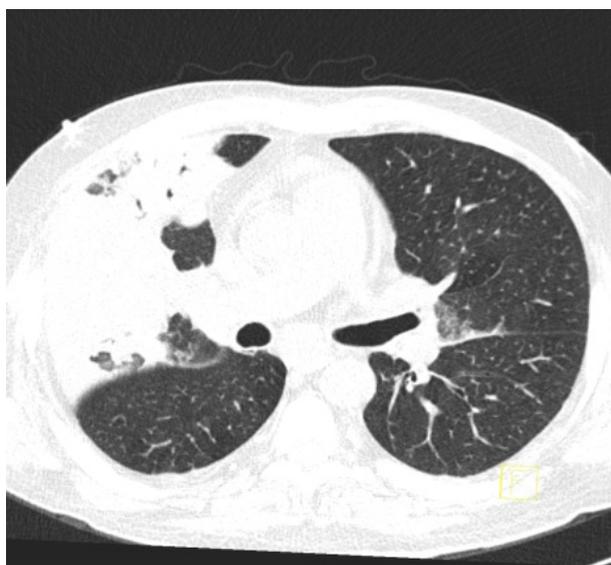


Рисунок 4 Нозокомиальная пневмония у больного с лимфомой.

Таблица 7

Частота и структура заболеваемости НП в отделениях ГАУЗ АО «АОКБ»

Отделение	Общее число больных (n= 118)					
	Всего случаев НП		Ранняя НП		Поздняя НП	
	абс. число	%от общего числа	абс. число	%от общего числа	абс. число	%от общего числа
РСЦ неврология	20	17,0	9	7,6	11	9,3
Пульмонология:						
-всего	19	16,1	7	6,0	12	10,0
-первичные	6	5,1	4	3,4	2	1,69
-переведенные из:	13	11,0	3	2,5	10	8,5
Эндокринология	1	0,9	1	0,9	-	-
МХГ	4	3,3	2	1,69	2	1,69
Психиатрическая больница	3	2,5	-	-	3	2,5
Онкодиспансер	1	0,9	-	-	1	0,9
КХЦ	1	0,9	-	-	1	0,9
ЦРБ	2	1,69	-	-	2	1,69
Родильный дом	1	0,9	-	-	1	0,9
Гематология	10	8,5	2	1,69	8	7,0
Плановая неврология	10	8,5	7	6,0	3	2,5
ОТП	16	13,6	7	6,0	9	7,6
НХО	16	13,6	6	5,1	10	8,5
СХО	3	2,5	3	2,5	-	-
ГЭО	7	6,0	6	5,1	1	0,9
Нефрология	6	5,1	3	2,5	3	2,5
Хирургия общая	5	4,2	2	1,69	3	2,5
РСЦ кардиология	4	3,3	3	2,5	1	0,9
Урология	2	1,69	2	1,69	-	-

Примечание: РСЦ – региональный сосудистый центр; ОТП – отделение термических поражений; НХО – нейрохирургическое отделение; СХО – сосудистое хирургическое отделение; ГЭО – гастроэнтерологическое отделение с эндокринологическими койками; МХГ – микрохирургия глаза; КХЦ – кардиохирургический центр; ЦРБ – центральные районные больницы

В отделении пульмонологии получали лечение 19 больных с диагнозом НП и только 6 из них заболели в период лечения в данном отделении по поводу тяжелого течения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), бронхиальной астмы (БА), а 13 больных были переведены из других отделений стационара и

ЛПУ города и области (гастроэнтерология с эндокринологическими койками / СД – 1, микрохирургии глаза – 4, областного психо-неврологического диспансера – 3, онкодиспансера – 1, кардиохирургического центра – 1, ЦРБ – 2, родильного дома – 1) (Таблица 7).

Таким образом, особенностями госпитальных пневмоний являются тяжелое состояние пациента вследствие основной патологии, ведущее к длительной госпитализации, двустороннее поражение и тяжелое течение воспалительного процесса в легких (рис. 5).

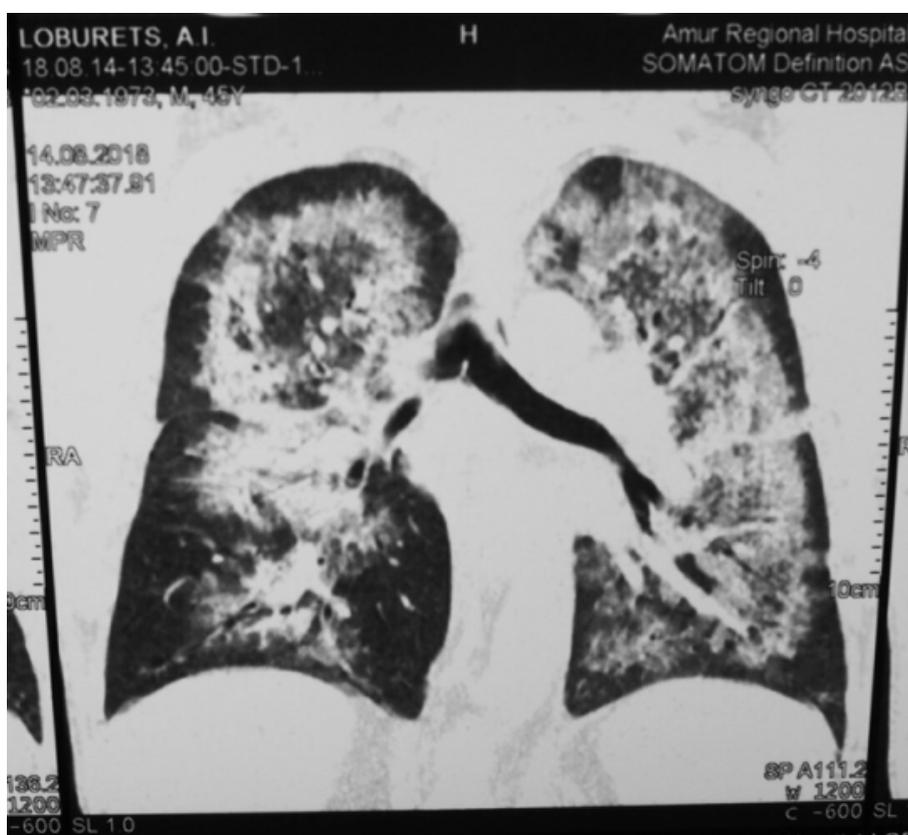


Рисунок 5 Нозокомиальная пневмония у больного с фоновой патологией хронический гломерулонефрит, ХБП 5 стадия, заместительная почечная терапия методом программного гемодиализа.

Такие больные требуют повышенного внимания и адекватной антибактериальной терапии. НП связана с высоким риском возникновения мультирезистентных патогенов, большим числом больных пожилого возраста с различной сопутствующей патологией.

3.2. Особенности нозокомиальной пневмонии

в ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница»

Изучены особенности НП у больных, находившихся на лечении в разных отделениях ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ» в 2015-2017 гг. Ретроспективно изучено 70 историй болезни больных с диагнозом НП.

ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ» является многопрофильным стационаром на 705 коек, включающим терапевтический блок, в составе которого функционируют отделения: общей терапии (с койками эндокринологии), кардиологии, неврологии, пульмонологии, паллиативной медицинской помощи, первичное сосудистое отделение для больных острым инфарктом миокарда (ПСО кардиологического профиля), отделение неврологии для больных острым нарушением мозгового кровообращения (ПСО неврологического профиля), отделения гипербарической оксигенации (ГБО) и физиотерапевтическое; хирургический блок, в его составе отделения: травматологии и ортопедии, урологии, хирургическое, офтальмологическое, оперативной и септической гинекологии, операционный блок и отделение реанимации. Также имеется диагностический блок: приемно-диагностическое отделение, отделения эндоскопии, рентгенологической диагностики, клинико-диагностическое. В стационаре оказывается экстренная и плановая медицинская помощь, паллиативное лечение, выполняются плановые и экстренные оперативные вмешательства, инвазивные методы диагностики. Больные доставляются в стационар по линии СМП, по показаниям переводятся из других медицинских учреждений города (областной онкологический диспансер, областная инфекционная больница, областной психоневрологический диспансер и др.).

В результате проведенного исследования установлено, что НП развивалась преимущественно у пациентов терапевтических отделений – 54 случая из 70 (77,1%) (табл. 8). Преобладали лица мужского пола – 53 (75,8%).

В отделении пульмонологии получали лечение больные с диагнозом НП, развившейся в период лечения в данном лечебном учреждении (n=5), а также переведенные из других медицинских учреждений города Благовещенска: нарколо-

гического отделения психоневрологического диспансера – 10, областного кожно-венерологического диспансера – 2, областного онкологического диспансера – 4 пациента.

Таблица 8

Заболееваемость нозокомиальной пневмонией в ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ»

Отделение	Всего больных (n=70)		РПП (n=17)		ППП (n=53)	
	Абс. число	% от общего числа больных	Абс. число	% от общего числа больных	Абс. число	% от общего числа больных
<i>Неврология</i>	7	10,0	2	2,9	5	7,1
<i>ПСО неврол.профиля</i>	4	5,7	-	-	4	5,7
<i>Терапия (с койками эндокринологии)</i>	6	8,7	1	1,4	5	7,1
<i>Паллиативной помощи</i>	4	5,7	-	-	4	5,7
<i>Кардиология</i>	7	10,0	3	4,3	4	5,7
<i>ПСО кард.профиля</i>	5	7,1	2	2,9	3	4,3
Пульмонология:						
-всего	21	30,0	4	5,7	17	24,3
-первичные	5	7,1	1	1,4	4	5,7
-переведенные из:	16	22,9	3	4,3	13	18,5
Психоневрологический диспансер	10	14,3	1	1,4	9	12,8
Кожно-венерологический диспансер	2	2,9	1	1,4	1	1,4
Онкодиспансер	4	5,7	1	1,4	3	4,3
<i>Хирургия</i>	4	5,7	1	1,4	3	4,3
<i>Гинекология</i>	1	1,4	1	1,4	-	-
<i>Урология</i>	3	4,3	1	1,4	2	2,9
<i>МХГ</i>	1	1,4	1	1,4	-	-
<i>Травматология</i>	7	10,0	1	1,4	6	8,6

По сроку развития отмечено преобладание поздней НП – 53 случая (75,7%), ранние пневмонии составили 17 случаев (24,3%). Средний возраст больных с диагнозом НП составил 62 года.

У большинства больных регистрировалось среднетяжелое течение заболевания – 48 (68,5%) случаев. По тяжести состояния больного и течению основного

или фонового заболеваний в 7 случаях (10%) требовалось лечение и наблюдение в отделении реанимации, 2-м больным проводилась ИВЛ (2,8%).

Анализируя локализацию процесса, следует отметить наиболее частое поражение нижней доли правого легкого – 23 случая, двустороннее поражение в 20 случаях, нижней доли левого легкого – 15, средней доли правого легкого – 8, верхней доли левого легкого – 4. В 7 случаях течение НП осложнялось экссудативным плевритом, в 2 случаях пневмония носила деструктивный характер.

Наиболее частым возбудителем НП являлись: *Klebsiella pneumonia*, *Streptococcus pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus*. Выделенные возбудители НП были представлены микробными ассоциациями в 26 случаях (37,1%) (Рисунок 6).

Результаты микробиологического исследования у больных с НП в ГАУЗ АО "Благовещенская ГКБ"

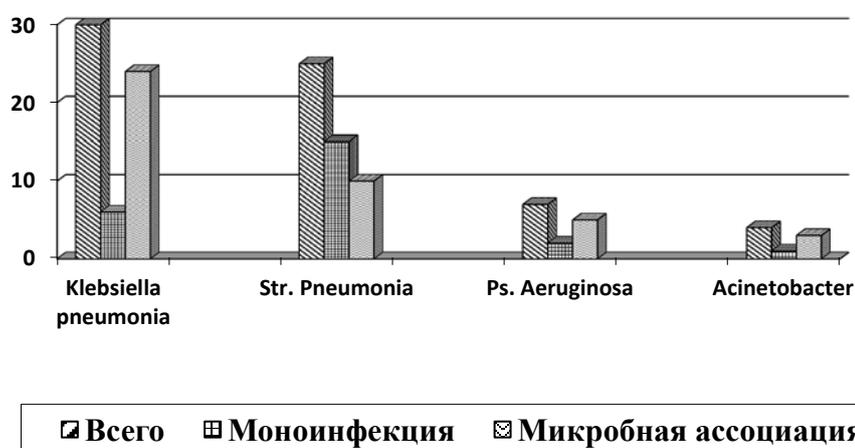


Рисунок 6

В структуре коморбидной фоновой патологии преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы, ХОБЛ и БА, алкоголизм, ОНМК и его остаточные явления, злокачественные новообразования, СД, травмы костного скелета. В меньшей степени такие заболевания, как эпилепсия и энцефалопатия, сопровож-

дающие алкоголизм, и заболевания центральной нервной системы, а также единичные случаи других заболеваний, представленных на рисунке 7. Обращает внимание наличие полиморбидности в 55 случаях (78,5%).

Фоновая патология у больных с НП в ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ»

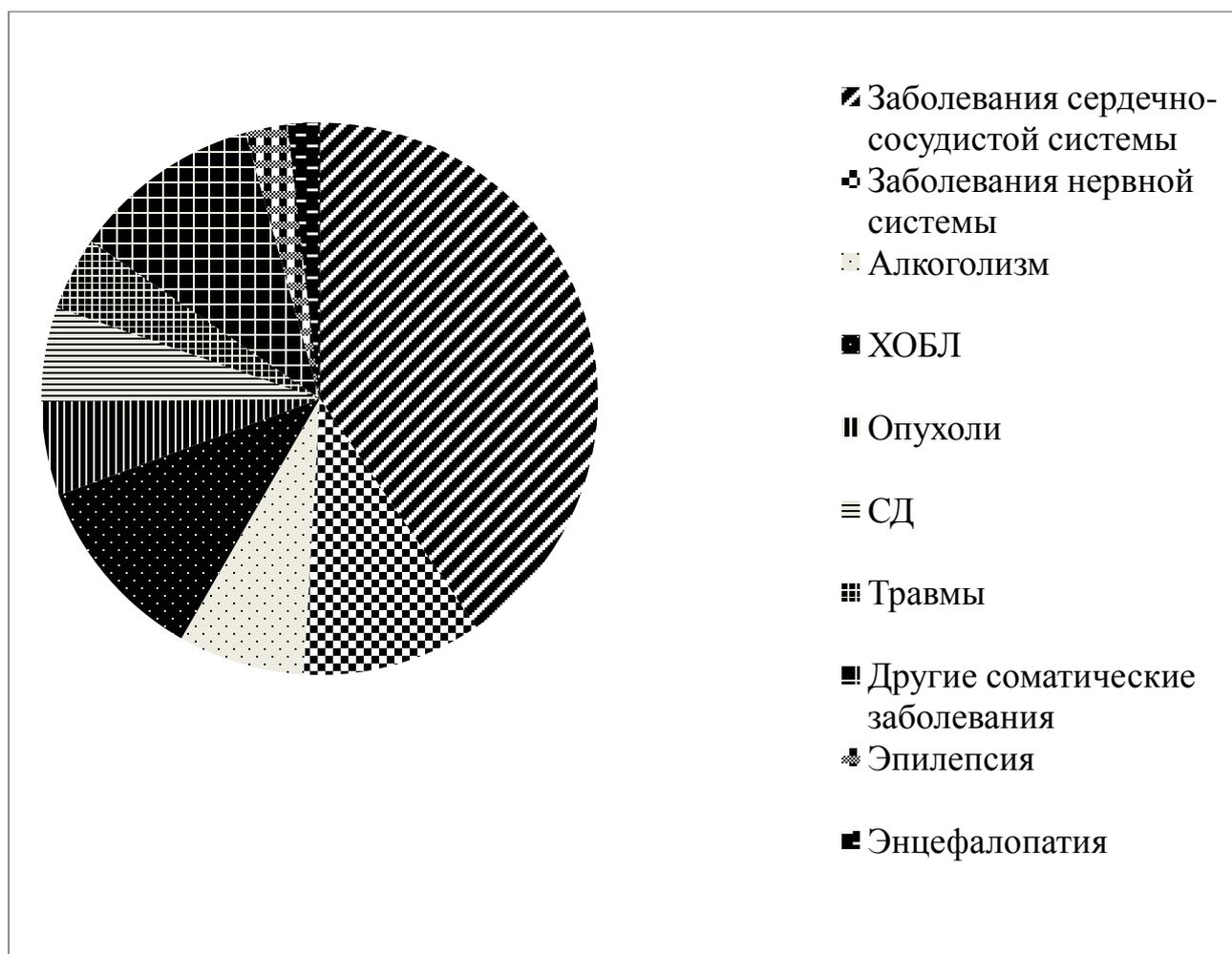
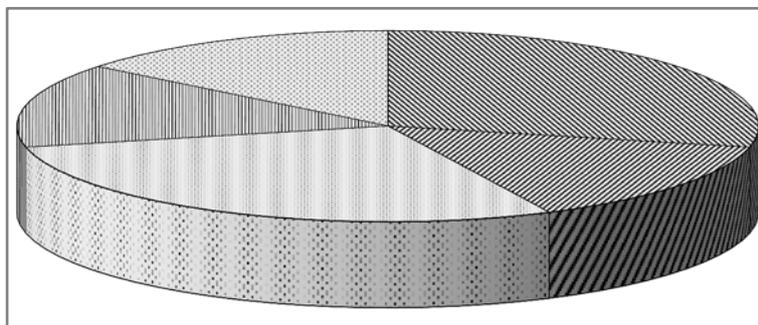


Рисунок 7

Исходом заболевания в 90% случаев было выздоровление. Неблагоприятный исход зарегистрирован в 7 случаях (10%). Среди них: 2 случая в ПСО неврологического профиля, 1 случай в отделении пульмонологии, 2 в отделении паллиативной помощи, 1 в отделении кардиологии, 1 случай в отделении неврологии (Рисунок 8). Атрибутивная летальность - 1 случай (1,4% от общего числа больных).

Структура летальности



- ▣ ПСО неврология
- ▣ Пульмонология
- ▣ Отделение паллиативной помощи
- ▣ Кардиология
- ▣ Неврология

Рисунок 8

Проанализированы особенности НП, развившейся в отделениях разного профиля. Установлено, что в отделениях терапевтического профиля НП характеризовалась среднетяжелым течением, преимущественно односторонним поражением легких. При бактериологическом исследовании были выделены микробные ассоциации с преобладанием грамотрицательной микрофлоры. Исходом заболевания в 90% случаев было выздоровление.

НП у пациентов хирургического профиля, в т.ч. отделения травматологии, характеризовалась среднетяжелым течением с развитием осложнений в виде плеврита и деструктивного процесса. Наиболее часто регистрировалась односторонняя локализация пневмонии. Возбудителями заболевания являлись микробные ассоциации с преобладанием грамположительных бактерий. Исход заболевания благоприятный.

НП, развившаяся у больных, находившихся в психо-неврологическом диспансере с диагнозом «алкоголизм», характеризовались тяжелым и среднетяжелым течением с двусторонней локализацией процесса, присоединением осложнений в виде деструкции легочной ткани. По результатам микробиологического исследования мокроты доминировали грамотрицательные бактерии, а именно *Klebsiella pneumoniae*. Единичные случаи тяжелого течения НП требовали лечения в условиях реанимационного отделения и проведения ИВЛ. У всех больных данной категории заболевание завершилось выздоровлением.

У онкологических больных НП характеризовалась тяжелым и среднетяжелым течением. Отмечено двустороннее поражение легких. Этиологическим агентом пневмонии являлись в равной степени *Klebsiella pneumoniae* и *Streptococcus pneumoniae*. Исходом заболевания было выздоровление.

Таким образом, по результатам проведенного исследования установлено, что в многопрофильном стационаре ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ» НП развивалась у больных пожилого возраста (средний возраст больных 62 года) с полиморбидным фоном – 55 (78,5%). Заболевание развивалось чаще в срок позднее 5 суток от момента госпитализации – 53 (75,7%), характеризовалось среднетяжелым течением – 48 (68,5%), сопровождалось развитием осложнений в виде деструктивного процесса в легких – 2 (2,8%) и экссудативного плеврита – 7 (10%). Возбудителями пневмонии являлись грамотрицательные микроорганизмы, преимущественно в виде микробных ассоциаций – 26 (37,1%). В отделении реанимации получали лечение 7 больных, 2-м больным проводилась ИВЛ. Летальность составила 7 случаев – (10%) от общего числа больных, из них лишь 1 случай (1,4% от общего числа больных) – атрибутивная. На основании выявленных особенностей НП у разных групп пациентов (ПСО, отделения паллиативного лечения, травматологического отделения) необходимо проводить меры профилактики присоединения нозокомиальной инфекции нижних дыхательных путей. Характеристика НП в отделениях ГАУЗ АО «ГКБ» представлена в таблице 9.

Таблица 9

Характеристика НП в отделениях ГАУЗ АО «Благовещенская ГKB»

Признак	Терапия	Пульмонология	Кардиология план-я	Кардиология РСЦ	Неврология план-я	Неврология РСЦ	Паллиативной помощи	Травм. отд.	отделения хирург. профиля
Кол-во больных	6	21	7	5	7	4	4	7	9
Степень тяжести:									
средняя	6	12	5	4	5	2	3	5	6
тяжелое	-	9	2	1	2	2	1	2	3
Локализация:									
н\д справа	4	9	2	1	2	1	2	4	4
с\д справа	-	2	2	2	1	-	-	1	
двустор-я	2	7	2		2	2	2	1	1
н\д слева	-	2	-	2	1	1	-	1	4
в\д слева	-	1	1	-	1	-	-	-	
Возбудитель:									
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4	16	2	-	5	4	4	2	1
<i>Str.pneumoniae</i>	3	6	3	5	2	1	2	5	6
<i>Ps.aeruginosa</i>	1	2	1	-	-	1	1	2	1
<i>Acinetobacter</i>	-	3	2	-	1	-	1	-	1
<i>Staph.aureus</i>	1	-	-	-	1	1	-	-	3
Микроб./ ассоциации	3	7	1	-	3	3	4	2	3
РАО	-	2	1	-	1	2	-	1	-
ИВЛ	-	2	1	-	-	-	-	-	-
Осложнения:									
-деструк-я	-	1	-	-	-	-	-	-	1
-плеврит	-	-	-	1	3	-	-	1	1
Исход:									
выздоров-е	6	20	6	5	6	2	2	7	9
летальный исход	-	1	1	-	1	2	2	-	-

3.3. Заболеваемость нозокомиальной пневмонией в некоторых стационарах Амурской области

Площадь территории Амурской области составляет 361 908 км². Численность населения области по данным Росстата в 2018 г. – 798 424 человека. Плотность населения – 2,21 чел./км². В г. Благовещенске численность населения в 2018 г. составляет 225 091 человек. Удельный вес городского населения: 67,37 % (2018).

Амурская область включает административно-территориальные единицы: 20 муниципальных районов, 9 городских округов, 7 городов областного значения (городские округа), 21 поселок городского типа, 1 закрытое административно-территориальное образование, прочие городские и сельские поселения в составе районов (всего 608). В каждом из муниципальных районов области осуществляют деятельность лечебные учреждения (городские, районные больницы). В 4-х городах области функционируют ПСО (первичные сосудистые отделения) кардиологического и неврологического профиля для оказания помощи больным острым инфарктом миокарда и острым нарушением мозгового кровообращения.

Выполнен анализ случаев заболевания НП в стационарах области, где функционирует региональный сосудистый центр за 2017 год (n=15).

По результатам проведенного анализа обращает внимание низкая заболеваемость НП в стационарах области. Это связано с тем, что в районных больницах находятся на лечении больные с неосложненным течением заболевания, с непродолжительным сроком пребывания в стационаре. Все больные в тяжелом состоянии, с сопутствующей патологией, полиморбидным фоном, как правило, транспортируются по линии Территориального центра медицины катастроф в стационары г. Благовещенска (например, из ПСО в отделения РСЦ соответствующего профиля ГАУЗ АО «АОКБ», областные детскую, инфекционную больницы и т.д.), или, минуя районные больницы, направляются в Амурскую областную консультативную поликлинику для дальнейшей госпитализации в специализированные отделения АОКБ (например, больные с тяжелым течением ХОБЛ и бронхиаль-

ной астмы, больные с неуточненным диагнозом и т.д.). Случаи НП регистрировались у больных, которые по тяжести состояния, нестабильности витальных функций оказались нетранспортабельными и получали лечение на месте. По сроку возникновения доминировали поздние НП (Таблица 10).

Таблица 10

Характеристика НП по сроку возникновения в стационарах Амурской области (2017г)

Срок НП	«Зейская больница» n = 3		«Константиновская больница» n = 1		«Белогорская больница» n = 11	
	РНП	1	33,3%	1	100%	-
ПНП	2	66,7%	-	-	11	100%

3.3.1. Особенности НП в ГБУЗ АО «Зейская больница».

В 2017 году в данном лечебном учреждении (на 184 койки) зарегистрировано 3 случая заболевания НП. По результатам анализа истории болезни установлено, что 2 заболевших являлись пациентами терапевтического отделения. Только один больной в связи с присоединением пневмонии был переведен из травматологического отделения, где находился на лечении по поводу перелома бедра. Структура основной патологии следующая: сахарный диабет – 1 случай, восстановительный период ОНМК – 1, деменция – 1, гипертоническая болезнь – 1, перелом бедра – 1 случай. Коморбидность отмечена в 2-х случаях. При микробиологическом исследовании мокроты выделен *Streptococcus pneumoniae* – 3 случая. Все случаи заболевания завершились выздоровлением.

3.3.2. Особенности НП в ГБУЗ АО «Константиновская больница».

В 2017 году в лечебном учреждении (на 33 койки) зафиксирован 1 случай заболевания. Это пациент терапевтического отделения с рядом сочетанных заболеваний: ИБС, постинфарктным кардиосклерозом (ПИКС), хронической сердечной недостаточностью, язвенной болезнью желудка, единственной функционирующей почкой. Течение НП с поражением нижней доли правого легкого осложнилось экссудативным плевритом. С помощью бактериологического метода ис-

следования мокроты верифицирован этиологический агент – *Klebsiella pneumoniae*.
Результат лечения – выздоровление.

3.3.3. Особенности НПв ГБУЗ АО «Белогорская больница».

В 2017 году в «Белогорской больнице» (на 281 койку) зарегистрировано 11 случаев НП. Все заболевшие являлись пациентами психоневрологического интерната, где находились по поводу таких заболеваний, как болезнь Дауна, ДЦП, деменция сосудистого и старческого генеза, умственная отсталость, дебильность, шизофрения, эпилепсия, органическое расстройство личности. В связи с присоединением НП больные переводились из интерната в терапевтическое отделение «Белогорской больницы». У 8 пациентов был полиморбидный фон. Структура основной патологии: хронический бронхит и ХОБЛ – 4 случая, гипертоническая болезнь – 4, ИБС – 2, сахарный диабет – 1, ожирение – 1, миокардиодистрофия – 1, железодефицитная анемия – 1, желчекаменная болезнь – 1 случай. В структуре причинных возбудителей: *Staphylococcus aureus* в моноинфекции – 6 случаев, *Streptococcus pneumoniae* моноинфекция – 3, микробные ассоциации: *Staphylococcus aureus* + *Klebsiella pneumoniae* – 2 случая. Исходом заболевания в 10 случаях было выздоровление. Летальность составила 1 случай.

ГЛАВА 4. ОСОБЕННОСТИ ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ СТРУКТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ В МНОГОПРОФИЛЬНОМ СТАЦИОНАРЕ АМУРСКОЙ ОБЛАСТНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

4.1. Особенности клинической картины и течения нозокомиальной пневмонии у пациентов реанимационных отделений

Выполнен ретроспективный анализ 120 историй болезни пациентов с диагнозом НП, находившихся на лечении в реанимационно-анестезиологическом отделении (РАО) общего профиля и РАО сосудистого центра.

При НП имеют место предшествующие изменения в легких, которые становятся материальной основой формирования несостоятельности мукоцилиарного клиренса, развития обструктивного синдрома и легочной гипертензии, нарушения аэрогематического барьера, дыхательной недостаточности. Особенности клинических проявлений и характер осложнений пневмонии в значительной степени определяются наличием сопутствующих и отягощающих факторов, влияющих как на общую реактивность организма, так и на состояние бронхолегочной системы. У больных с пневмонией, развившейся при проведении длительной ИВЛ, в дебюте заболевания мокрота чаще бывает слизисто-гнойная или гнойная и отделяется, как правило, в большом количестве (Таблица 11). Аускультативным феноменом является жесткое или ослабленное дыхание, лихорадка до 39⁰, палочко-ядерный сдвиг в лейкоцитарной формуле, анемия. Из легочных осложнений чаще выявляется тяжелая дыхательная недостаточность, плевриты, бронхообструктивный синдром, абсцедирование. Ведущее место среди возбудителей НП занимали грамотрицательные возбудители – 81,6 %. Среди них *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter* чаще это микробные ассоциации. Выявлены отличия в спектре причинных возбудителей при НП развившейся в ОРИТ общего профиля и сосудистого центра, а именно в ОРИТ сосудистого центра наряду с грамотрицательной микрофлорой были выделены грамположительные бактерии

– *Streptococcus pneumonia* в 3 случаях (14%) , *Staphylococcus aureus* – в 5 (23%) (Таблица 11).

Отличия в спектре возбудителей у больных в РАО общего профиля и сосудистого центра связаны с профилем отделения (хирургическое, терапевтическое), тяжестью основного заболевания, сроками НП, особенностями проводимого лечения (экстренные оперативные вмешательства различной сложности, предшествующая антибактериальная терапия). Данные факторы необходимо учитывать у каждого пациента при выборе эмпирической антибактериальной терапии, предполагая тот или иной этиологический фактор НП.

Оценивая клинические проявления в дебюте заболевания, следует отметить, что для НП в отделении реанимации характерен скрытый вариант течения, реже малосимптомный, что является прогностически неблагоприятным признаком исхода заболевания, летальности в связи с утяжелением течения основного заболевания и развития его осложнений (неатрибутивная летальность).

Пациенты РАО общего профиля представляют собой группу больных с тяжелым состоянием, наличием различной соматической патологии, чаще это больные хирургического профиля, госпитализируемые по экстренным показаниям из других лечебных учреждений области и города, требующие экстренных оперативных вмешательств, манипуляций лечебного и диагностического характера, в т.ч. инвазивных и ИВЛ.

Пациенты РАО сосудистого центра, как правило, лица пожилого возраста с полиморбидным фоном, это больные, доставляемые в стационар скорой медицинской помощью из дома и первичных сосудистых отделений различных стационаров области. Наиболее часто встречающийся основной диагноз у данных больных – острое нарушение мозгового кровообращения различного характера (ишемического, геморрагического).

В РАО общего профиля находилось 98 пациентов, в РАО сосудистого центра – 22 пациента.

В результате проведенного исследования установлено, что в ОРИТ общего профиля находились преимущественно пациенты хирургического профиля: НХО, отделения общей хирургии, СХО, ОТП получавшие различные варианты инвазивных вмешательств по поводу основной патологии: открытые, лапароскопические и эндоскопические операции на органах брюшной полости, малого таза, торакоскопические операции, трепанация черепа, рентгенэндоваскулярные операции и др. по поводу таких заболеваний как: внутричерепные гематомы, опухоли головного мозга, вентральные и паховые грыжи, язвенная болезнь желудка, реконструктивные операции на кишечнике, опухоли брюшной полости, атеросклероз сосудов нижних конечностей, варикозная болезнь вен нижних конечностей, аутодермапластика при термических ожогах и др. А также пациенты терапевтических отделений в тяжелом состоянии с коморбидной патологией (Рисунок 9).

Преобладали поздние НП. Заболевание характеризовалось скрытым и малосимптомным вариантами течения. В 87 случаях (88,7%) требовалось проведение ИВЛ. Данный факт обусловлен тем, что этой категории больных чаще проводятся оперативные методы лечения и диагностики, анестезия и операции различной сложности. Большинство пациентов имели сочетанную патологию. Наиболее часто диагностированы следующие фоновые заболевания: сердечно-сосудистой системы (ИБС – 12 случаев, гипертоническая болезнь – 7), а также ХОБЛ – 11 случаев, СД – 10 (Рисунок 10).

По результатам рентгенологического исследования, в т.ч. компьютерной томографии органов грудной клетки, наиболее частая локализация пневмонии была в нижней доле правого легкого, реже двусторонняя локализация процесса (рис. 11, табл. 12).

Летальный исход был зарегистрирован в 14 случаях (14%), из них 1 случай (1%) атрибутивной летальности у пациента с диагнозом нозокомиальная пневмония на фоне декомпенсированного сахарного диабета.

Среди пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ сосудистого центра, преобладали больные отделения РСЦ неврологии с диагнозом ОНМК –19

(86,3%): ишемического характера – 15 случаев, геморрагического характера – 4 случая (Рисунок 12).

Таблица 11

Проявления НП в отделениях реанимации

Признак	Общее число больных n=120			
	Реанимация общего профиля (n=98)		Реанимация сосудистого центра (n=22)	
	абс. число	% от гр.	абс. число	% от гр.
Мокрота:				
отсутствуют	5	5,0	2	9
слизистая	3	3,0	2	9
слизисто-гнойная	49	50	10	45,4
гнойная	41	42,0	8	36,6
Дыхание: жесткое	13	13,2	5	23
ослабленное	42	42,8	3	14
везикулярное	-	-	-	-
жесткое/ослабленное	43	44	14	63
Хрипы: отсутствуют	4	4,3	1	4,5
сухие	8	8,1	1	4,5
влажные	39	39,7	8	37
сухие/влажные	47	47,9	12	54
Лихорака: отсутствует	-	-	-	-
менее 38 ⁰	68	69,4	10	45,5
38 ⁰ и более	30	30,6	12	54,5
Лейкоциты в крови:				
менее 4×10 ⁹	10	10,3	3	13,6
4 – 10 × 10 ⁹	39	39,7	4	18,1
10×10 ⁹ и более	49	50	15	68,3
Частота дыхания:				
20 в мин.	-	-	-	-
-более 20 в мин.	11	11,3	13	59
-ИВЛ	87	88,7	9	41
Осложнения:				
плеврит	34	34,6	6	27,4
абсцедирование	10	10,4	-	-
bronхообструктивный синдром	29	29,5	8	36,3
Без осложнений	25	25,5	8	36,3
Возбудитель НП (все-го):				
<i>Klebsiella pneumonia</i>	45	46	9	41
<i>Ps.aeruginosa</i>	32	33	1	4
<i>Str. pneumonia</i>	-	-	3	14
<i>Staph.aureus</i>	5	5	5	23
<i>Acinetobacter</i>	9	9	2	9
М/флора не выявлена	7	7	2	9

Общая структура пациентов с осложнением НП в ОРИТ общего профиля

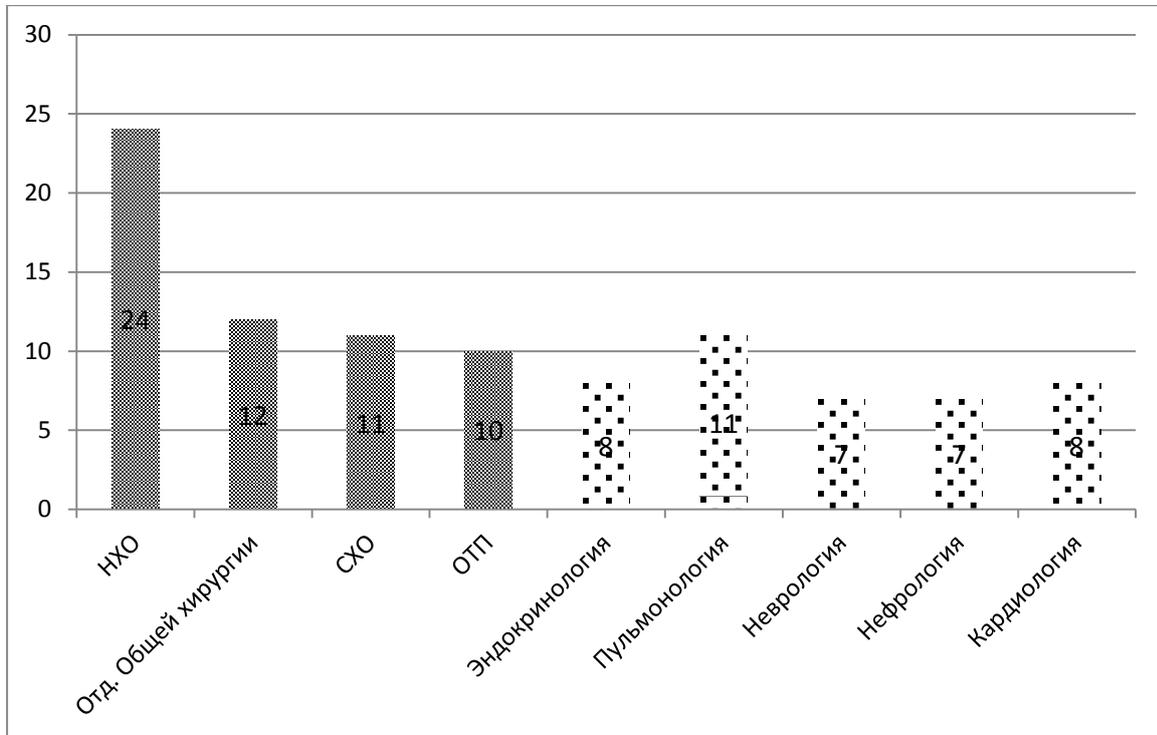


Рисунок 9

**Фоновая патология у пациентов ОРИТ общего профиля
(абсолютные значения, %)**

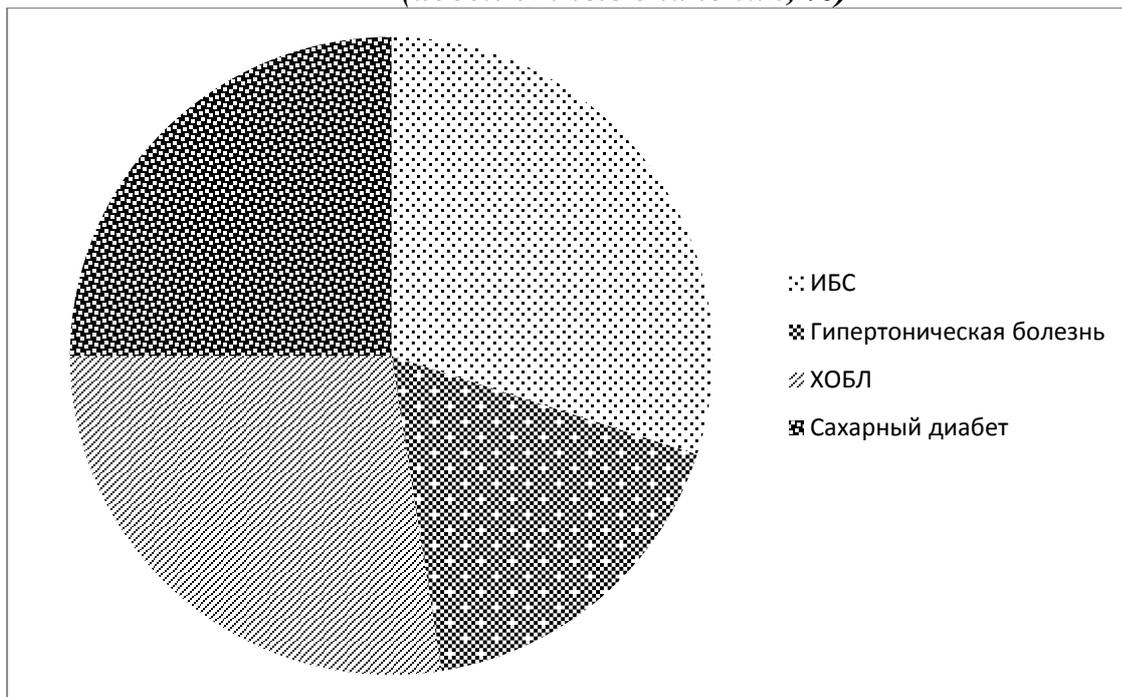


Рисунок 10

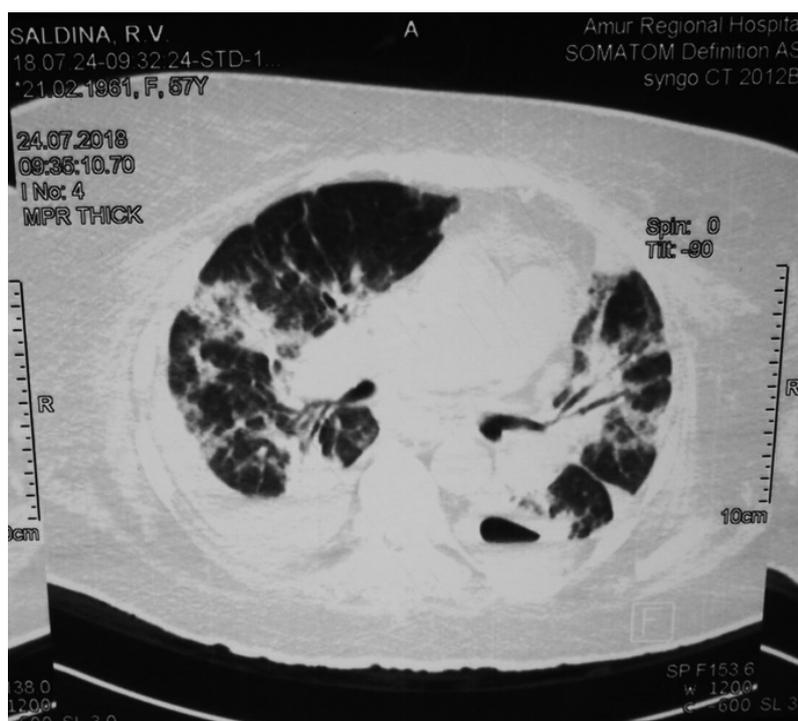


Рисунок 11 Нозокомиальная пневмония у больной ОРИТ общего профиля (пульмонологического отделения) с фоновой патологией сахарный диабет, ожирение. Длительная ИВЛ, трахеостомия, зондовое питание.

Таблица 12

Характеристика случаев НП в отделениях реанимации

Признак	ОРИТ общего профиля n = 98		ОРИТ сосудистого центра n = 22		p, χ^2
	абс. число	% от группы	абс. число	% от группы	
Срок НП: ранняя поздняя	1 97	1,1 98,9	3 19	13,6 86,4	0,003; 8,8
Вариант течения: малосимптомный скрытый типичный	40 43 15	41,0 44,0 15,0	9 11 2	41,0 50,0 9,0	0,001; 0,9; 0,6; 0,27 0,4; 0,57
Локализация: двусторонняя нижн. доли справа верхн. доли слева нижн. доли слева	24 32 19 23	24,4 33,0 19,3 23,3	13 4 1 4	59,0 18,0 5,0 18,0	0,002; 10 0,1; 1,79 0,09; 2,8 0,5; 0,28

Примечание: различия между группами были достоверными по критерию χ^2 с поправкой Йейтса и точному критерию Фишера (двустороннему), при $p < 0,05$.

Все пациенты имели сочетанную патологию. В структуре фоновой патологии зарегистрированы заболевания сердечно-сосудистой системы: ИБС – 16 случаев, гипертоническая болезнь – 14 и ХОБЛ – 8 (Рисунок 13).

Общая структура пациентов с осложнением НП в ОРИТ сосудистого центра (абсолютные значения, %)

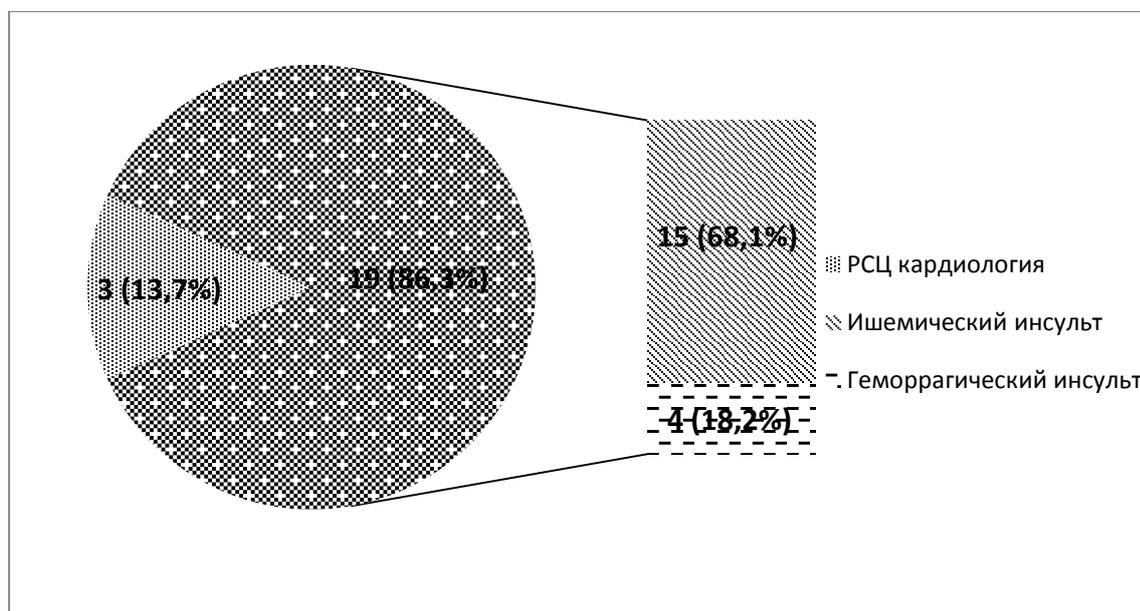


Рисунок 12

Фоновая патология у пациентов в ОРИТ сосудистого центра

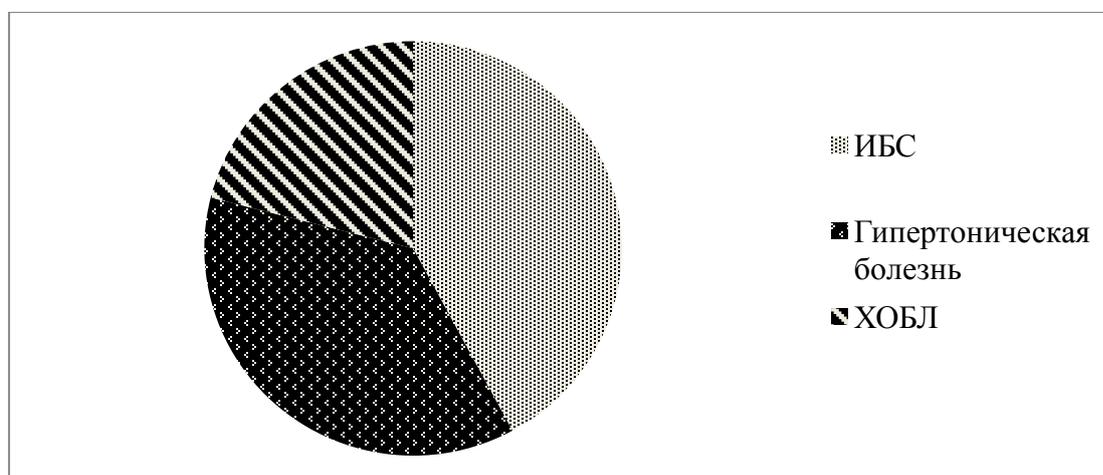


Рисунок 13

НП характеризовались скрытым и малосимптомным вариантами течения, чаще двусторонним поражением легких. Проведение ИВЛ требовалось в 9 случаях (41%).

Летальных исход зарегистрирован в 13 случаях – 59% случаев. Все случаи неатрибутивной летальности. Высокая летальность, вероятно, обу-

словлена тем, что пациентами отделения РСЦ неврологии являлись лица пожилого возраста с полиморбидным фоном, поражением ЦНС (рис. 14).

Таким образом, пациенты реанимационных отделений относятся к группе риска по летальному исходу и требуют повышенного внимания и согласованности действий пульмонологов, реаниматологов, бактериологов, клинических фармакологов, своевременного выявления заболевания, адекватной стартовой эмпирической терапии, верификации возбудителя и коррекции лечения с учетом спектра чувствительности выделенной микрофлоры и динамики заболевания.

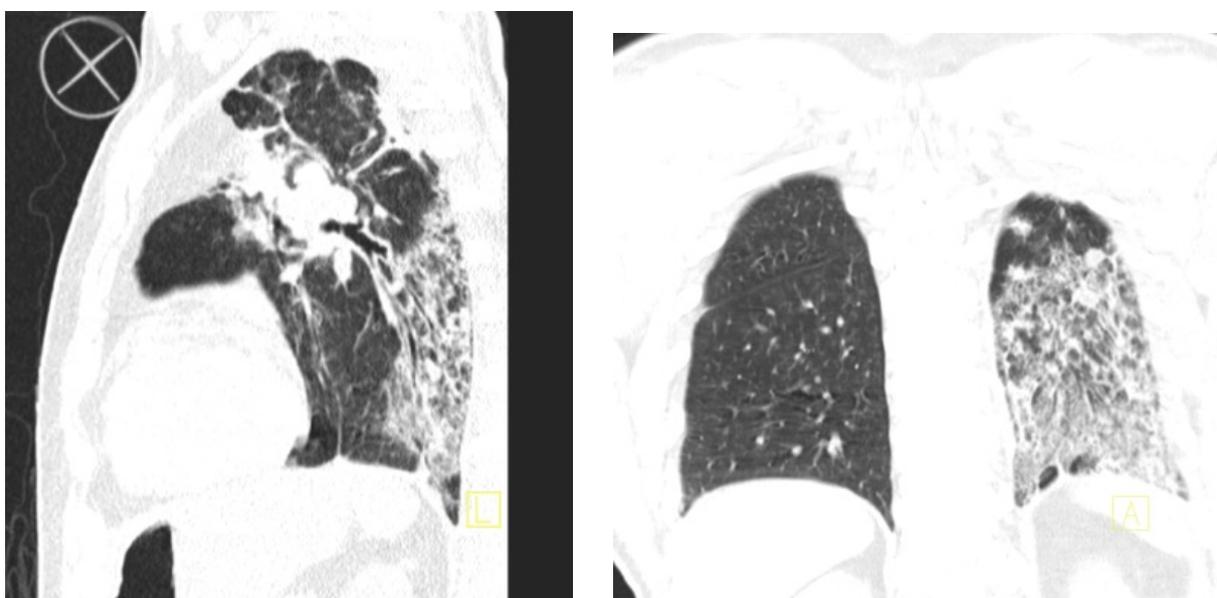


Рисунок 14 Нозокомиальная пневмония у больного ОРВИ сосудистого центра с ОНМК.

4.2. Характеристика случаев нозокомиальной пневмонии с летальным исходом. Анализ факторов риска летального исхода

При выборе эффективного режима антибактериальной терапии целесообразна оценка факторов, влияющих на исход НП. Факторами, влияющими на летальность при НП, считают интервал между развитием пневмонии и госпитализацией, наличие внелегочной инфекции, пожилой возраст, дыхательную недостаточность, интубацию трахеи, двустороннее поражение легких, сопутствующие заболевания, неполноценную антибактериальную терапию [118, 207]. Ухудшают прогноз пневмонии, возникшей на фоне ИВЛ, предшествующее лечение антибио-

тиками, прогрессирование острой дыхательной недостаточности в результате пневмонии. Факторами риска летального исхода являются выделение полирезистентных возбудителей НП [118, 207].

У умерших больных с диагнозом НП отмечались сложности в диагностике заболевания, т.к. у этих пациентов преобладали скрытый и малосимптомный варианты течения пневмонии с характерной для них скудной клинической картиной, минимальными интоксикационным синдромом, физикальной симптоматикой, ареактивностью организма, что расценивали как индикатор возможного неблагоприятного исхода заболевания. Как правило, больные, умершие с диагнозом НП, находились на лечении в отделении реанимации и им длительное время проводили ИВЛ (т.е. развивались НПивл). В связи с гиподиагностикой НП такие больные требуют мониторинга основных клинических симптомов пневмонии и проведения динамического рентгенологического исследования органов грудной клетки. Проанализирована частота встречаемости ряда факторов, предшествовавших развитию НП, и проведена оценка связи этих факторов с летальным исходом у пациентов, находившихся на лечении в специализированных отделениях АОКБ. Оценивали частоту и связь с летальным исходом следующих факторов: пожилой возраст, нарушение сознания, экстренная интубация трахеи, длительная ИВЛ, зондовое питание, пребывание в горизонтальном положении, проведение операций и анестезии, наличие хронических заболеваний легких в анамнезе, дыхательной недостаточности (ДН), прием цитостатиков и системных глюкокортикостероидов, тяжесть состояния при оценке по шкале APACHE II более 16, черепно-мозговые травмы, полиорганная недостаточность, предшествующая антибактериальная терапия.

Для исследования были проанализированы истории болезни 78 больных, из них 39 пациентов, перенесших НП и выписанных из стационара, и 39 умерших пациентов. В результате проведенного исследования выявлены особенности течения НП у умерших и выздоровевших больных.

В группе больных с неблагоприятным исходом НП в большинстве случаев была диагностирована ПНП. РНП была представлена единичными случаями, в связи с чем целесообразно обратить внимание на случаи ПНП. Данная группа больных представлена преимущественно пациентами ОРИТ: в связи с характером основного заболевания, тяжестью состояния больных в ОРИТ находились 27 человек. Чаще диагностировали скрытое течение болезни ($p < 0,001$; $\chi^2 = 13,6$), реже малосимптомный вариант течения ($p = 0,001$). 99% пациентов с НП имели один или несколько факторов риска присоединения НП в период лечения. Наиболее часто встречаемые факторы риска – тяжесть состояния больного более 16 б. по шкале APACHE II ($p < 0,01$; $\chi^2 = 8,9$), длительное пребывание в горизонтальном положении ($p < 0,001$; $\chi^2 = 8,1$), пожилой возраст ($p = 0,1$; $\chi^2 = 36$), нарушение сознания ($p = 0,002$; $\chi^2 = 5,7$), предшествующая антибактериальная терапия ($p = 0,2$; $\chi^2 = 2,1$), наличие в анамнезе ХОБЛ и ДН. При анализе структуры основной и фоновой патологии обращает на себя внимание то, что все больные имели высокую коморбидность. Из наиболее часто встречающихся заболеваний следует отметить: заболевания сердечно-сосудистой системы, ОНМК ($p = 0,01$; $\chi^2 = 4,7$), ХОБЛ, реже ожоговую болезнь, СД, злокачественные новообразования (Таблица 13).

По локализации процесса чаще регистрировались двусторонние пневмонии ($p < 0,007$; $\chi^2 = 3,2$), из них два случая абсцедирующей пневмонии. Затем по частоте встречаемости следует нижнедолевая, правосторонняя локализация и полисегментарная пневмония с локализацией в правом легком (Таблица 14). Выявленные данные о локализации (тропности) НП согласуются с результатами других исследований и, вероятно, обусловлены особенностями анатомического строения трахеобронхиального дерева.

По результатам проведенного микробиологического исследования установлено, что в 25 случаях НП микрофлора не была выявлена, вероятно, это обусловлено предшествующей антибактериальной терапией и погрешностью при бактериологическом исследовании. Выявлено преобладание грамотрицательной микрофлоры (Таблица 15).

Таблица 13

Сравнительная характеристика случаев НП с летальным исходом и выздоровлением

Признак	Общее число больных n = 78				% от общего числа больных		p, χ^2		ОШ
	Летал-й исход n = 39		Выздор-е n = 39		РНП	ПНП	РНП	ПНП	
	РНП n = 3	ПНП n = 36	РНП n = 8	ПНП n = 31					
Вариант течения: малосимп-й скрытый типичный	2(66,7%) 1(33,3%) -	7(19,4%) 25(69,4%) 4(11,2%)	2(25%) - 6(75%)	17(55%) 5(16%) 9(29%)	5,1 1,2 7,6	30,7 38,4 17	1,0;0,001 0,3; 1,0 0,01;6,5	0,001; 6,01 <0,01; 21,6 0,1; 2,3	0,3 13,6 0,1
Факторы риска: тяжесть состояния	2(66,6%)	23(63,8%)	1(12,5%)	6(19,3%)	3,8	30,7	0,5;0,34	<0,01;15,8	8,9
нарушение сознания	2(66,6%)	18(50%)	1(12,5%)	5(16,1%)	3,8	29,4	0,5; 0,34	0,002; 10,4	5,7
пожилой возраст	3(100%)	20(55,5%)	4(50%)	9(29%)	8,9	37,1	0,6; 0,15	0,1; 6,6	36
ХОБЛ	2(66,6%)	8(22,2%)	1(12,5%)	9(29%)	3,8	21,7	0,5; 0,3	0,7; 0,07	1,0
цитостатики	-	-	1(12,5%:)	4(12,9%)	1,2	5,1	0,3; 1,01	0,04; 4,2	-
анестезия	-	10(27,7%)	-	7(22,8%)	-	21,7	1,0	0,4; 0,67	1,5
горизонтальное положение	3(100%)	29(80,5%)	-	14(45,1%)	3,8	55,1	0,07; 3,1	<0,001;11,6	8,1
Предшествующая антибактериальная терапия	1(33,3%)	13(36,1%)	-	8(25,8%)	1,2	26,9	0,3; 1,01	0,2; 1,6	2,1
экстренная интубация трахеи	-	6(16,6%)	-	5(16,1%)	-	14,1	1,0	0,7; 0,1	1,2
ЧМТ	-	5(13,8%)	-	5(16,1%)	-	12,8	1,0	1,0;	0,9
зондовое питание	1(33,3%)	8(22,2%)	-	5(16,1%)	1,2	16,6	0,3; 1,0	0,3; 0,8	2,0
Основная патология: СД	-	3(8,3%)	2(25%)	4(12,9%)	2,5	8,9	0,1; 2,0	0,6; 0,1	0,4
сердечно-сосудистая патология	3(100%)	11(30,5%)	2(25%)	6(19,3%)	6,4	21,7	0,3; 1,05	0,1; 1,8	2,1
ОНМК	3(100%)	15(41,6%)	1(12,5%)	5(16,1%)	5,1	25,6	0,3; 1,0	0,01; 6,7	4,7
ожоговая болезнь	-	5(13,8%)	-	6(19,3%)	-	14,1	1,0	0,7; 0,1	0,8
ХОБЛ	2(66,6%)	8(22,2%)	1(12,5%)	9(29%)	3,8	21,7	0,5; 0,34	0,7; 0,07	1,0
заболевания крови	-	-	1(12,5%)	5(16,1%)	1,2	6,4	0,3;1,01	0,02;5,3	0,1
ЧМТ	-	5(13,8%)	-	5(16,1%)	-	12,8	1,0	1,0;	0,9

Примечание: 1. различия между группами были достоверными по критерию χ^2 с поправкой Йейтса и точному критерию Фишера (двустороннему) при $p < 0,05$, отношению шансов с 95% доверительным интервалом при значении выше 1,0.

Таблица 14

Локализация НП в случаях с летальным исходом и выздоровлением

Локализация:	Общее число больных $n = 78$				% от общего числа больных		p, χ^2		ОШ
	Летальный исход $n = 39$		Выздоровление $n = 39$		РНП	ПНП	РНП	ПНП	
	РНП $n=3$	ПНП $n=36$	РНП $n=8$	ПНП $n=31$					
Двусторонняя	1(2,6%)	27(69,2%)	2(5,0%)	14(36,0%)	3,8	52,5	0,5; 0,3	0,007; 7,4	3,2
Нижней доли справа	2(5,0%)	3(8,0%)	6(15%)	10(26,0%)	10,2	17,0	0,1; 1,9	0,045; 4,04	0,2
Полисегментарная справа	-	4(10,2%)	-	7(18,0%)	-	14,0	1,0	0,3; 0,9	0,5
Абсцедирующая	-	2(5,0%)	-	-	-	2,5	1,0	0,1; 2,05	-

Примечание: различия между группами были достоверными по критерию χ^2 с поправкой Йейтса и точному критерию Фишера (двустороннему) при $p < 0,05$, отношению шансов с 95% доверительным интервалом при значении выше 1,0.

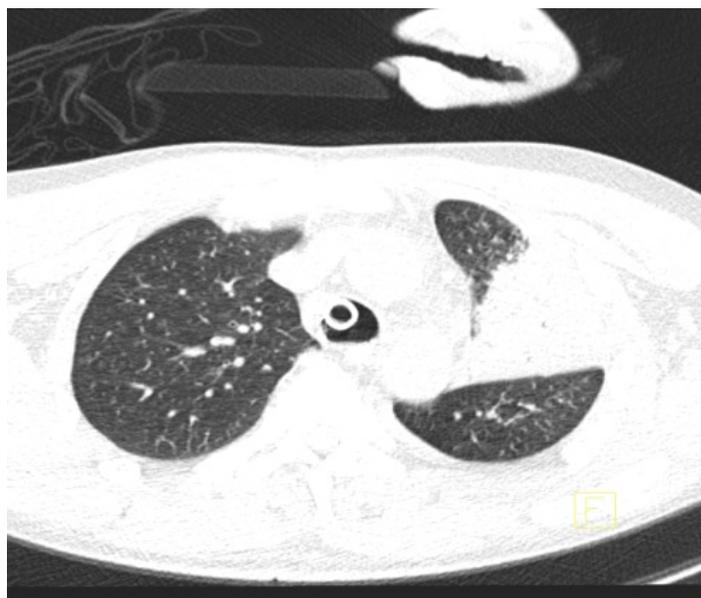


Рисунок 15 Нозокомиальная пневмония у больного с тяжелой черепно-мозговой травмой, ИВЛ, кома.

В клинической картине НП у умерших больных отмечены такие симптомы, как: гиперпродукция слизистого секрета из бронхов, ослабление везикулярного дыхания при аускультации легких, наличие влажных хрипов в сочетании с сухими

(бронхообструктивный синдром), умеренные воспалительные изменения в периферической крови, всем больным проводилась ИВЛ. Из числа умерших больных у 25 развилась НПивл (64%). 14 пациентов (36%) были переведены на ИВЛ в связи с появлением и усугублением проявлений ДН на фоне присоединения НП (Таблица 16).

Группа больных НП, исходом которых было выздоровление, также представлена в большинстве случаев пациентами с ПНП, что укладывается в характерные особенности течения НП. Большинство больных данной группы имели один или несколько факторов риска развития НП. Из наиболее часто встречаемых отмечены: длительное пребывание в горизонтальном положении, пожилой возраст, наличие в анамнезе ХОБЛ, предшествующая антибактериальная терапия, проведение анестезии и операции, тяжесть состояния больного, экстренная интубация трахеи, нарушение сознания, зондовое питание, прием цитостатиков. По структуре основной патологии частота встречаемости распределилась следующим образом: в подгруппе ПНП – ожоговая болезнь, ИБС, ЧМТ, ОНМК, СД, ХОБЛ, заболевания крови. В подгруппе РНП – единичные случаи заболеваний крови, СД, ИБС, ОНМК (Таблица 13). По локализации процесса преобладали НП с двусторонним поражением легких, затем пневмонии с поражением нижней доли правого легкого и полисегментарные правосторонние НП. Другая локализация пневмонии представлена единичными случаями (Таблица 14). ИВЛ требовалась 10 больным (26%) в связи с появлением признаков ДН на фоне присоединившейся НП. При микробиологическом исследовании получены результаты, что микрофлора не была выделена в 19 случаях, чаще при ПНП. В структуре возбудителей РНП преобладала грамположительная микрофлора, при ПНП - грамотрицательная (Таблица 15).

Таким образом, наши данные подтвердили, что ИВЛ является важной причиной развития НП, а НПивл фактором риска неблагоприятного исхода НП [74, 109, 153, 160, 163, 201].

Дальнейшая статистическая обработка результатов исследования показала связь риска летального исхода со следующими факторами: скрытый вариант течения НП (ОШ=13,6), тяжесть состояния больного более 16 б. по шкале APACHE II (ОШ=8,9), нарушение сознания (ОШ=5,7), пожилой возраст (ОШ=36), длительное пребывание в горизонтальном положении (ОШ=8,1), предшествующая антибактериальная терапия (ОШ=2,1), зондовое питание (ОШ=2,0), двусторонняя ло-

кализация пневмонии (ОШ=3,2), выявление грамотрицательной микрофлоры в качестве причинного возбудителя, а именно *Klebsiella pneumonia* (ОШ=3,3), *Pseudomonas aeruginosa* (ОШ=4,34), отсутствие микрофлоры при микробиологическом исследовании (ОШ=1,8), а также наличие у пациента ИБС (ОШ=2,1), ОНМК (ОШ=4,7), ХОБЛ (ОШ=1,0), связанных с высоким риском неблагоприятного исхода НП.

НП в многопрофильном стационаре развивается у больных, находящихся в тяжелом и критическом состоянии с наличием полиморбидного фона, ослабленных в результате проведенных сложных оперативных вмешательств, получающих иммуносупрессивную терапию, у лиц пожилого возраста, что в ряде случаев приводит к развитию осложнений, утяжелению состояния больного и летальному исходу. В связи с этим для прогнозирования исхода пневмонии и предупреждения летального исхода необходимо оценивать наличие и появление в динамике факторов, способствующих развитию неблагоприятного исхода.

4.3. Особенности микробиологического пейзажа в специализированных отделениях и в отделениях реанимации ГАУЗ АО «АОКБ»

За последние годы во всех странах мира отмечается тенденция к росту смертности от НП, несмотря на большое количество антибиотиков разных классов. Большинство специалистов подчеркивают, что возбудителями НП являются полирезистентные микроорганизмы с преобладанием микробных ассоциаций. Микробный спектр значительно варьирует не только среди различных лечебных учреждений, но и различных отделений того или иного отдельно взятого стационара, что затрудняет планирование эмпирической терапии. Для того чтобы повысить эффективность лечения, улучшить прогноз заболевания для выбора адекватной терапии необходимо использовать данные локального микробиологического мониторинга и чувствительности флоры.

Таблица 15

Результаты микробиологического исследования у умерших и выздоровевших больных

Возбудитель	Общее число больных n = 78				% от общего числа больных		p, χ^2		ОШ
	Летальный исход n = 39		Выздоровление n = 39		РНП	ПНП	РНП	ПНП	
	РНП(n=3) абс.,%от чис- ла больных в группе	ПНП(n=36) абс.,%от чис- ла больных в группе	РНП(n=8) абс.,%от чис- ла больных в группе	ПНП(n=31) абс.,%от чис- ла больных в группе					
<i>Klebsiella pneumoniae</i> всего (n = 14)	1(2,6%)	5(13,0%)	1(2,6%)	7(18,0%)	2,5	15,3	0,3; 1,05	0,3; 1,0	3,3
микробная ассоциация (n=6)	1(2,6%)	5(13,0%)	-	-	1,3	6,4	0,3; 1,0	0,07; 3,12	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> всего (n=10)	-	3(7,6%)	-	7(18,0%)	-	13,0	0,1; 2,0	0,5; 0,3	4,34
микробная ассоциация (n=3)	-	3(7,6%)	-	-	-	4,0	-	0,1; 2,0	
<i>Staphylococcus aureus</i> всего (n=3)	1(2,6%)	2(5,0%)	-	-	1,3	2,5	0,3; 1,0	0,3; 1,0	0
микробная ассоциация (n=3)	1(2,6%)	1(2,6%)	-	-	1,3	1,3	0,3; 1,0	0,3; 1,0	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> всего (n=7)	1(2,6%)	1(2,6%)	4(10,2%)	1(2,6%)	6,4	2,5	0,3; 1,9	0,3; 1,0	0,07
Микробная ассоциация (n=0)	-	-	-	-	-	-	-	-	
Микрофлора не выявлена	-	25(64,0%)	3(7,6%)	16(41,0%)	4,0	52,5	0,1; 3,1	0,06; 4,1	1,8

Примечание: различия между группами были достоверными по критерию χ^2 с поправкой Йейтса и точному критерию Фишера (двустороннему) при $p < 0,05$, отношению шансов с 95% доверительным интервалом при значении выше 1,0.

Таблица 16

Характеристика клинических проявлений НП у умерших больных

Признак	Общее число больных n = 39
Мокрота: - отсутствует	9
- слизисто – гнойная	-
- гнойная	30
Дыхание: жесткое	12
- ослабленное	23
- сочетание жесткое\ослабленное	4
Хрипы: - отсутствуют	5
- сухие	9
- влажные	5
- сочетание сухие\влажные	20
Уровень лейкоцитов в крови:	
- менее 4×10^9	13
- от $4 - 10 \times 10^9$	20
- 10×10^9 и более	6
ИВЛ	39

Спектр возбудителей НП зависит от «микробиологического пейзажа» определенного лечебного учреждения. На этиологическую структуру НП оказывает влияние характер основного и/или фонового заболевания.

Проведен ретроспективный анализ результатов бактериологического исследования 456 образцов (мокрота, смыв из бронхов), полученных у пациентов, находившихся на лечении в специализированных отделениях ГАУЗ АО «АОКБ», в т.ч. РАО. Полученные образцы подвергали микроскопическому скринингу для определения пригодности к дальнейшему изучению. Пригодные образцы культивировали, осуществляли количественное бактериологическое исследование, проводили нативную микроскопию материала и определяли окраску по Граму. Исследование резистентности к антибиотикам проводили диффузионно-дисквым методом. Основными этиологическими факторами развития НП являлись грамотрицательные бактерии – 273 (59,8%).

При бактериологическом исследовании выявлены наиболее часто встречающиеся микроорганизмы: *Klebsiella pneumonia*, *Streptococcus pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*. А также в 18 случаях (3,9%), выделен *Staphylococcus epidermidis* и 39 (8,5%) *Candida*, но они расценены как сапрофитная флора и не рассматрива-

лись в качестве возбудителя НП. Чаще всего НП имела полимикробную этиологию (267 – 58,5 %).

Гипотеза о наиболее вероятном возбудителе НП выдвигается с учетом следующих положений [36]: 1. наличие у больного факторов риска инфицирования определенными патогенами (предшествующее применение антибиотиков, присоединение пневмонии на фоне ИВЛ, нейтропении, в условиях РАО); 2. спектр и антибиотикорезистентность наиболее частых возбудителей внутрибольничной пневмонии в конкретном лечебном учреждении.

У больных с диагнозом ранней НП, находящихся на лечении в специализированных отделениях стационара, наиболее часто причинным микробным агентом являлись *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*. При поздней НП в условиях специализированных отделений основными возбудителями пневмонии были *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Таким образом, при РНП в специализированных отделениях возбудителями заболевания в большинстве случаев были грамположительные микроорганизмы, а при ПНП – грамотрицательные (табл. 17).

Анализируя микробиологический пейзаж в отделениях реанимации, мы установили, что РНП были вызваны чаще всего грамположительной микрофлорой – *Streptococcus pneumoniae*, затем по частоте *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. В 20 случаях поздней НП в условиях реанимации микрофлора не была выявлена, это, вероятно, обусловлено предшествующей антибактериальной терапией. При ПНП, развившейся в условиях реанимационного отделения, чаще выделяли таких возбудителей, как *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Таким образом, при поздней НП имелись достоверные отличия частоты выявления таких возбудителей, как *Klebsiella pneumoniae* ($\chi^2=4,3$; $p=0,03$), *Pseudomonas aeruginosa* ($\chi^2=4,1$; $p=0,01$). При ранней НП достоверно чаще встречается *Streptococcus pneumoniae* ($\chi^2=18,9$; $p < 0,001$), реже *Pseudomonas aeruginosa* ($\chi^2=7,1$; $p=0,008$), *Klebsiella pneumoniae* ($\chi^2=5,9$; $p=0,01$) (таблица 17).

Установлено преобладание грамотрицательной микрофлоры, как в специализированных, так и реанимационных отделениях, но обращает внимание, что наиболее часто грамотрицательные бактерии являлись причинным микробным агентом у пациентов с диагнозом «поздняя НП» (табл. 17).

Доминирование грамотрицательных микроорганизмов объясняется сроком развития НП, тем, что основную часть случаев заболевания составили поздние НП; кроме того, в условиях РАО получают лечение пациенты, находящиеся в тяжелом состоянии, с сочетанной соматической патологией, ЧМТ, в коматозном состоянии, нуждающиеся в ИВЛ, катетеризации сосудов; учитывается и большое число больных после оперативного вмешательства, длительное время получающих антибактериальную терапию. Как правило, это пациенты хирургического профиля. Возбудители НПивл в подавляющем большинстве случаев являются представителями госпитальной полирезистентной микрофлоры. Некоторые пациенты доставлялись по линии медицины катастроф из районных больниц после уже проведенных оперативных вмешательств и предшествующей антибактериальной терапии. Вероятность инфицирования анаэробами возрастает при НП, у больных после операций на органах брюшной полости или эпизодов аспирации. *Pseudomonas aeruginosa* и *Acinetobacter* наиболее часто являются возбудителями НП, у больных в ОРИТ на фоне лечения глюкокортикостероидами и предшествующей антибактериальной терапии [13, 50].

С началом работы РСЦ и открытием травматологического центра возросло количество госпитализаций пациентов в тяжелом состоянии, с сочетанными заболеваниями, полиморбидным фоном. Эти больные, несомненно, относятся к группе риска по развитию НП, что требует разработки алгоритмов диагностики, лечения и профилактики данной патологии, содружественной работы врачей различных специальностей (пульмонолога, клинического фармаколога, реаниматолога).

Таблица 17.

Особенности микробиологического пейзажа ГАУЗ АО «АОКБ»

Возбудитель	Общее число образцов n= 399				% от общего числа больных		p, χ^2	
	Специал-е отд-я n= 118 (100%)		Реанимац-е отд-я n= 281 (100%)					
	РНП	ПНП	РНП	ПНП	РНП	ПНП	РНП	ПНП
<i>Staph. aureus</i> Всего	3(2,5%)	5(4,2%)	10(3,5%)	10(3,5%)	3,2	3,8	0,7; 0,1	0,4; 0,6
Моноинфекция	1(0,8%)	1(0,8%)	7(2,5%)	1(0,3%)	2,0	0,5		
Микроб. ассоциация	2(1,7%)	4(3,4%)	3(1,0%)	9(3,2%)	1,2	3,3		
<i>Klebsiella pn.</i> Всего	14(11,8%)	33(28,3%)	18(6,4%)	113(40%)	8,0	36,6	0,01; 5,9	0,03; 4,3
Моноинфекция	4(3,4%)	27(23,3%)	3(1,0%)	49(17%)	1,7	19,1		
Микроб. ассоциация	10(8,4%)	6(5,0%)	15(5,4%)	64(23%)	6,3	17,5		
<i>Ps. aeruginosa</i> Всего	1(0,8%)	10(8,4%)	18(6,4%)	56(20%)	4,8	16,5	0,008; 7,1	0,01; 4,1
Моноинфекция	-	1(0,8%)	4(1,4%)	12(4,0%)	1,0	3,3		
Микроб. ассоциация	1(0,8%)	9(7,6%)	14(5,0%)	44(16%)	3,8	13,2		
<i>Acinetobacter</i> Всего	-	3(2,5%)	2(0,7%)	5(1,7%)	0,5	2,0	-	0,7; 0,09
Моноинфекция	-	1(0,8%)	1(0,35%)	2(0,7%)	0,2	0,8		
Микроб. ассоциация	-	2(1,7%)	1(0,35%)	3(1,0%)	0,3	1,2		
<i>Str.pneumonia</i> всего	43 (36,4%)	6(5,1%)	22 (7,8%)	7(2,5%)	16,3	3,3	<0,01 18,9	0,6; 0,1
Моноинфекция	20 (17%)	2(1,7%)	17(6,0%)	2(0,7%)	9,3	1,0		
Микроб. ассоциация	23 (19,4%)	4(3,4%)	5(1,8%)	5(1,8%)	7,0	2,3		
Микрофлора не выявлена	-	-	-	20 (7,5%)	-	5,0	-	-

Примечание: 1. различия между группами были достоверными по критерию χ^2 с поправкой Йейтса и точному критерию Фишера (двустороннему) при $p < 0,05$

С целью изучения особенностей микробиологического пейзажа ОРИТ выполнен ретроспективный сравнительный анализ историй болезни пациентов с диагнозом НП, находившихся на лечении в ОРИТ общего профиля (n=218) и ОРИТ регионального сосудистого центра АОКБ (n=91). Ведущее место среди возбудителей НП в ОРИТ занимали грамотрицательные возбудители (64,7%). Чаще диагностированы микробные ассоциации. При анализе полученных данных у больных ОРИТ общего профиля с диагнозом «ПНП» выявлено доминирование *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* ($\chi^2=4,1$), затем *Acinetobacter*. У паци-

ентов с РНП, развившейся в период пребывания в ОРИТ общего профиля, наиболее часто встречались *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* ($\chi^2=7,1$), *Acinetobacter*. У пациентов РСЦ, находившихся в ОРИТ с ПНП, наряду с грамотрицательной микрофлорой имели значение и грамположительные бактерии в их числе *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* ($\chi^2=18,9$). РНП также были обусловлены как грамотрицательной микрофлорой, так и грамположительной: *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Streptococcus pneumoniae*.

Отличия в спектре возбудителей у больных в РАО общего профиля и РСЦ связаны с профилем отделений, тяжестью основного заболевания, сроками НП, особенностями проводимого лечения (экстренные оперативные вмешательства различной сложности, предшествующая антибактериальная терапия и т.д). Данные параметры необходимо учитывать при выборе эмпирической антибактериальной терапии, предполагая тот или иной этиологический фактор НП. Таким образом, отмечается доминирование полимикробного генеза НП, представленного грамотрицательными, полирезистентными бактериями.

4.4. Спектр чувствительности и резистентности наиболее распространенных возбудителей нозокомиальной пневмонии в АОКБ

Был проведен проспективный анализ спектра чувствительности 95 штаммов госпитальной флоры (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*) к применяемым в отделениях в этот период антибиотикам. *Klebsiella pneumoniae* являясь наиболее частым причинным микробным агентом, в 41,6 % от общего числа образцов была устойчива к действию амикацина, к амоксициллин/клавуланату – в 72%, ципрофлоксацину – в 60% случаев. При этом, как видно из Таблицы 18, в отношении изучаемых госпитальных штаммов *Klebsiella pneumoniae* сохранили активность такие препараты, как амикацин в 58,4%, меропенем – в 70%, цефоперазон/сульбактам – в 73,5% случаев. В отношении госпитальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов ОРИТ сосудистого центра выявляе-

на полирезистентность к применяемым в отделениях в этот период антибиотикам. Определена устойчивость к амоксициллин/клавуланату в 84%, ципрофлоксацину – в 84%, цефтазидиму 69% случаев. Сохранена чувствительность к амикацину в 72% и меропенему в 66%, цефоперазон/сульбактаму в 66%, дорипенему в 56% случаев (Таблица 19). Нозокомиальные штаммы *Acinetobacter*, были устойчивы к амикацину (30%), цефоперазон/сульбактаму – (40%), сохранив 100% чувствительность к меропенему, в 60% к цефоперазон/сульбактаму и в 70% к амикацину (Таблица 20). Антибиотикорезистентность выделенных возбудителей к антибиотикам составила 27,1% (91 случай). В отделении ОРИТ общего профиля находятся пациенты, как правило, хирургического профиля, требующие выполнения тех или иных экстренных оперативных вмешательств и манипуляций, проведения антибактериальной терапии. Этим и обусловлена высокая частота выявления грамотрицательной микрофлоры и ее полирезистентность. Пациенты ОРИТ РСЦ чаще всего терапевтического профиля, соответственно, у них реже используется предшествующая антибактериальная терапия, выделяется иной спектр возбудителей (грамположительная флора).

Таким образом, при выборе антибактериальной терапии необходимо учитывать, что в этиологической структуре НП преобладают грамотрицательные микроорганизмы и их ассоциации. Спектр возбудителей зависит от срока развития нозокомиальной пневмонии и индивидуален для каждого лечебного учреждения и отделения в нем. Учитывая данный факт, для успешного лечения нозокомиальной пневмонии, предупреждения летального исхода необходим постоянный мониторинг возбудителей в стационаре и спектра их чувствительности к антибактериальным препаратам, на основании результатов которого назначается адекватная, своевременная стартовая терапия.

Таблица 18

Спектр чувствительности и резистентности *Klebsiella pneumoniae*

Антибиотик	<i>Klebsiella pneumoniae</i> n=53				% от общего числа образцов	
	ОРИТ общего профиля n=43		ОРИТ сосудистого центра n=10		Ч	У
	Ч	У	Ч	У		
Амикацин	18 (41,8%)	25 (58,2%)	4 (40%)	6 (60%)	58,4	41,6
Меропенем	29 (67,5%)	14 (32,5%)	8 (80%)	2 (20%)	70	30
Цефоперазон/сульбактам	12 (27,9%)	31 (72,1%)	2 (20%)	8 (80%)	73,5	26,5
Амоксициллин/клавуланат	13 (30,3%)	30 (69,7%)	2 (20%)	8 (80%)	28	72
Ципрофлоксацин	20 (46,5%)	23 (53,5%)	1 (10%)	9 (90%)	40	60

Примечание: в таблицах 18, 19, 20: 1. здесь и далее Ч – чувствительность; У – устойчивость, % от числа пациентов обследованных на чувствительность и устойчивость к препарату.

Таблица 19

Спектр чувствительности и резистентности *Pseudomonas aeruginosa*

Антибиотик	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> n= 32				% от общего числа образцов	
	ОРИТ общего профиля n=30		ОРИТ сосудистого центра n=2		Ч	У
	Ч	У	Ч	У		
Амикацин	9 (30%)	21 (70%)	-	2 (100%)	72	28
Меропенем	11 (37%)	19 (63%)	-	2 (100%)	66	34
Цефоперазон/сульбактам	10 (33,3%)	20 (66,7%)	1 (50%)	1 (50%)	66	34
Амоксициллин/клавуланат	5 (17%)	25 (83%)	-	2 (100%)	16	84
Ципрофлоксацин	5 (17%)	25 (83%)	-	2 (100%)	16	84
Цефтазидим	10 (33,3%)	20 (66,7%)	-	2 (100%)	31	69
Дорипенем	17 (57%)	13 (43%)	1 (50%)	1 (50%)	56	44

Таблица 20

Спектр чувствительности и резистентности *Acinetobacter*

Антибиотик	<i>Acinetobacter</i> n=10				% от общего числа образцов	
	ОРИТ общего профиля n=8		ОРИТ сосудистого центра n=2		Ч	У
	Ч	У	Ч	У		
Амикацин	2(25%)	6 (75%)	1 (50%)	1 (50%)	70	30
Меропенем	8 (100%)	-	2 (100%)	-	100	-
Цефоперазон/сульбактам	5 (62,5%)	3 (37,5%)	1 (50%)	1 (50%)	60	40

ГЛАВА 5. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Для сравнительной оценки клинической и экономической эффективности лечения были применены антибиотики с высокой активностью в отношении возбудителей НП в данном ЛПУ. Исследование носило проспективный характер. Критерием клинической эффективности в 4-х сравниваемых схемах антибактериальной терапии была регрессия следующих показателей: кашель, температура тела, ЧДД, наличие аускультативной симптоматики, тяжесть состояния больного, уровень лейкоцитов в периферической крови, уровень фибриногена, рентгенологическая картина. В качестве показателя клинической эффективности использован ИККЭ. Во всех группах сравнения отмечена высокая и средняя эффективность антибактериальной терапии, более 70%. Для выявления статистически значимых отличий между группами сравнения использован Т-критерий Стьюдента для количественных переменных, W – критерий Уилкоксона и критерий χ^2 для качественных переменных: различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Получены значимые отличия выраженности симптомов заболевания до и после проведенного лечения (Таблица 21).

Изучить эффективность проводимой терапии стало возможным по средствам дифференцированной оценки основных клинических симптомов заболевания, данных рентгенологического исследования и основных лабораторных показателей, характеризующих воспалительный процесс. При оценке клинической эффективности проводимой терапии было отмечено, что динамика симптомов зависела от режима антибактериальной терапии. На фоне лечения во всех исследуемых группах больных отмечен положительный эффект от лечения (ИККЭ от 70,8 до 97,6), улучшение лабораторных показателей, разрешение инфильтративного процесса, но выявлены отличия в степени выраженности динамики.

Результаты динамического исследования показали полное купирование

лихорадки, улучшение общего состояния больных в группе больных, получавших комбинированную антибактериальную терапию левофлоксацином и цефтазидимом. Кашель сохранялся, но стал менее выраженным. Значительно уменьшились явления дыхательной недостаточности, снизился уровень фибриногена, но отмечено сохранение умеренного лейкоцитоза и инфильтративных изменений в легких. Таким образом, учитывая сохраняющиеся признаки активного воспалительного процесса, была необходимость в коррекции антибактериальной терапии.

Таблица 21

Динамика проявлений пневмонии на фоне лечения

Показатель	1А Левофлоксацин Цефтазидим n=37		1Б Амоксициллин/ Клавуланат n=20		2А Амикацин Цефоперазон/ Сульбактам n=34		2Б Меропенем n=27	
	%до лечения	%после лечения	%до лечения	%после лечения	%до лечения	%после лечения	%до лечения	%после лечения
Кашель	85	70 ^{**}	91	86 ^{**}	90	78 ^{**}	92	15 [*]
Лихорадка	100	10 [*]	97	85 ^{**}	100	5 [*]	100	5 [*]
Одышка	90	30 [*]	94	69 ^{**}	97	87 ^{**}	98	8 [*]
Перкуссия	97	76 [*]	95	69 [*]	98	69 [*]	98	20 [*]
Аускультация	98	74 [*]	95	83 ^{**}	98	50 [*]	98	45 [*]
Тяжесть состояния	95	30 [*]	90	57 [*]	97	52 [*]	98	20 [*]
Рентгенологические изменения	100	96 ^{**}	100	86 ^{**}	100	76 [*]	100	0 [*]
Лейкоцитоз	94	86 ^{**}	92	80 ^{**}	92	10 [*]	96	10 [*]
Уровень фибриногена	82	43 [*]	91	60 [*]	89	20 [*]	85	20 [*]
ИККЭ	90,3±1,1 [*]		70,8±3,2 [*]		89,9±0,8 [*]		97,6±0,4 [*]	

Примечание: Различия в выраженности симптомов в группах оценивались с помощью t-критерия Стьюдента для относительных величин (долей). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. * $p < 0,05$; ** $p > 0,05$.

О низкой эффективности монотерапии препаратом амоксициллин/клавуланат позволяет говорить слабая динамика основных симптомов НП. Тем не менее, на фоне проводимой терапии отмечено улучшение общего самочувствия больных, снижение уровня фибриногена. Сохраняющиеся симптомы интоксикационного,

бронхитического синдромов, слабая рентгенологическая динамика процесса требовали коррекции терапии. Такая минимальная динамика, вероятно, обусловлена низкой чувствительностью нозокомиальной микрофлоры к данному препарату. Повышение эффективности препарата, вероятно, можно достигнуть путем комбинации его с другим антибактериальным препаратом.

Результаты динамического исследования в группах больных, получавших комбинированную терапию амикацином и цефоперазоном, показали, что, несмотря на купирование лихорадки, улучшение физикальной симптоматики, общего самочувствия, рентгенологической динамики, полной нормализации лабораторных показателей, исчезновения кашля и одышки не происходило, что являлось причиной для коррекции лечения.

На фоне лечения больных препаратом меропенем отмечен положительный клинический эффект с купированием таких симптомов, как лихорадка, одышка, полное восстановление нормальных лабораторных показателей воспаления, разрешение пневмонической инфильтрации при рентгенологических исследованиях. Отмечено лишь запаздывание купирования физикальных изменений, но это не являлось показанием для смены антибактериального препарата.

Следует отметить, что наиболее эффективным был комбинированный режим антибактериальной терапии (деэскалационный) и монотерапия антибиотиком широкого спектра действия (карбапенемы), ИККЭ которого составил $97,6$; $p < 0,05$.

1. В группе 1А, ИККЭ = $90,3 \pm 1,1$ ($p < 0,05$). Длительность лечения составила $12,5 \pm 0,8$ дней. Антибактериальная терапия антибиотиками 2-го ряда потребовалась 8-ми больным и проводилась на $8 \pm 0,8$ сутки.

2. В группе 1Б, ИККЭ = $70,8 \pm 3,2$ ($p < 0,05$). Курс лечения составил $18,1 \pm 1,1$ дней. Антибиотики 2-го ряда потребовались 15 больным на $8,2 \pm 0,5$ сутки.

3. В группе 2А, ИККЭ = $89,9 \pm 0,8$ ($p < 0,05$). Антибактериальная терапия 1-го ряда длилась $13,7 \pm 1,1$ дней. Коррекция антибактериальной терапии была проведена на $7,09 \pm 0,78$ сутки у 11 больных.

4. В группе 2Б, ИККЭ = $97,6 \pm 0,4$ ($p < 0,05$). Лечение НП длилось $7,41 \pm 0,41$ дней. В данной группе больных назначение препаратов 2-го ряда не потребовалось.

Показаниями для смены антибактериальной терапии или ее коррекции были: сохранение лихорадки, интоксикационного синдрома, отсутствие рентгенологической динамики или прогрессирование инфильтрации легочной ткани, присоединение плеврита, сохраняющиеся признаки дыхательной недостаточности, бронхитического синдрома. Максимальная клиническая эффективность отмечена у больных 2Б группы, а минимальная – в 1Б группе. Максимальная клиническая эффективность в группе больных, получавших меропенем, вероятно, объясняется широким спектром действия препарата и высокой чувствительностью возбудителей НП к данному антибиотику.

Проведен анализ частоты проведения лечения препаратами 2-го ряда при неэффективности первого. Терапия антибиотиками 2-го ряда достоверно чаще проводилась при монотерапии амоксициллина/клавуланатом, затем следует группа больных, пролеченных комбинацией амикацина и цефоперазона/сульбактама. Сравнимые группы имели достоверные различия по длительности терапии. Наименьшая длительность лечения отмечена в группе пациентов, пролеченных препаратом меропенем, наибольшая длительность лечения – в группе больных, получавших монотерапию амоксициллина/клавуланатом ($p < 0,05$).

Таким образом, для получения максимального эффекта от антибактериальной терапии НП наиболее эффективным антибактериальным препаратом следует считать меропенем. Антибактериальная терапия препаратами 2-го ряда чаще проводилась в группе больных, получавших амоксициллин/клавуланат, по-видимому, это связано с тем, что чувствительность возбудителя НП к этому препарату составила максимально 28% , тогда как к меропенему – от 70 до 100%.

Следующим этапом фармакоэкономического исследования был расчет предполагаемой стоимости терапии в группах сравнения.

1. Стоимость суточной дозы препаратов на 1-го больного в 1А группе = 480 руб. при потребности в левофлоксацине 1 г в сутки и цефтазидиме 6 г в сутки. Курсовая стоимость лечения составила 6.006 руб. при средней длительности лечения $12,5 \pm 0,8$ дней. С учетом затрат на расходные материалы, стоимость лечения составила 8.193 руб. Расчет представлен в Таблице 22.

Таблица 22

Стоимость лечения нозокомиальной пневмонии комбинацией левофлоксацина и цефтазидима

Наименование	Стоимость упак. (руб.)	Сут. потребность	Стоимость одной дозы (руб.)	Стоимость сут. дозы(руб)	Длительность лечения (сутки)	Курсовая стоимость (руб.)
Левифлоксацин	49.00	2фл.	49.00	98.00	12,5	1.225
Цефтазидим	127.50	3 амп.	127.50	382.50	12,5	4.781
Физ. р-р	25.00	5фл.	25.00	125.00	12,5	1.562
Шприцы	1.93	3шт.	1.93	5.79	12,5	72.3
Система	8.73	3 шт.	8.73	26.19	12,5	327.37
Вага	38.98	3 г	0.15	0.46	12,5	5.77
Спирт	13.80	36 г	1.6	4.9	12,5	62,1
Перчатки	4.20	3 пары	4.20	12.6	12,5	157.5
Итого:						8.193

2. Стоимость лечения 1 больного в сутки в группе 1Б = 212.40 руб. при использовании препарата амоксициллин/клавуланат в дозе 3,6 г в сутки. Курсовая стоимость терапии = 3.844 руб. при длительности лечения $18,1 \pm 1,1$ дней. С учетом затрат на расходные материалы, стоимость лечения составила 6.104 руб. (табл. 23).

3. Стоимость терапии антибиотиками в сутки на 1 больного в группе 2А = 512.47 руб. при использовании комбинированной терапии амикацином 1,5 г в сутки и цефоперазон/сульбактама 6 г в сутки. Стоимость курса лечения составила 7.020 руб. при продолжительности лечения $13,7 \pm 1,1$ дней. С учетом затрат на расходные материалы, стоимость лечения составила 9.442 руб. (таблица 24).

4. Стоимость суточной дозы препарата на 1 больного в группе 2Б = 2.040 руб. при применении меропенема 3 г в сутки в течение $7,41 \pm 0,4$ дней. Курсовая стоимость составила 15.116 руб. Стоимость лечения с учетом затрат на расходные

материалы, составила 16.040 руб. Расчет представлен в таблице 25.

Наиболее затратным методом лечения, по результатам исследования, является применение меропенема, наименее затратным – лечение амоксициллина/клавуланатом.

Таблица 23

**Расчет стоимости лечения нозокомиальной пневмонии
амоксициллин/клавуланатом**

<i>Наименование</i>	<i>Стоим-ть упак. (руб.)</i>	<i>Сут. потребн-ость</i>	<i>Стоимость одной дозы (руб.)</i>	<i>Стоим-ть сут. дозы (руб.)</i>	<i>Длительность лечения (сутки)</i>	<i>Курсовая стоим-ть (руб.)</i>
Амоксициллин/клавуланат	70.80	3фл.	70.80	212.40	18,1	3.844
Физ. р-р	25.00	3фл.	25.00	75.00	18,1	1.357
Шприцы	1.93	3шт.	1.93	5.79	18,1	104.7
Система	8.73	3 шт.	8.73	26.19	18,1	474.03
Вата	38.98	3 г	0.15	0.46	18,1	8.32
Спирт	13.80	36 г	1.6	4.9	18,1	88.69
Перчатки	4.20	3 пары	4.20	12.6	18,1	228.06
Итого:						6.104

Таблица 24

**Расчет стоимости лечения нозокомиальной пневмонии комбинацией
амикацина и цефоперазон/сульбактам**

<i>Наименование</i>	<i>Стоим-ть упак. (руб.)</i>	<i>Сут. потребно-сть</i>	<i>Стоимость одной дозы (руб.)</i>	<i>Стоим-ть сут. дозы (руб.)</i>	<i>Длительность лечения (сутки)</i>	<i>Курсовая стоим-ть (руб.)</i>
Цефоперазон / сульбактам	154.07	3 фл.	154.07	462.21	13,7	6.332
Амикацин	25.13	2 фл.	25.13	50.26	13,7	688.56
Физ. р-р	25.00	5 шт.	25.00	125.00	13,7	1.712
Шприцы	1.93	4 шт.	1.93	7.72	13,7	105.7
Система	8.73	3 шт.	8.73	26.19	13,7	358.8
Вата	38.98	3 г	0.15	0.46	13,7	6.16
Спирт	13.80	36 г	1.6	4.9	13,7	67.13
Перчатки	4.20	3 пары	4.20	12.6	13,7	172.06
Итого:						9.442

Далее проведен расчет стоимости лечения в группах сравнения антибиотиками 2- го ряда.

1А группа: дополнительную антибактериальную терапию получали 8 пациентов из 37. Стоимость терапии на 1 больного составила 2.430 руб. в сутки

при использовании амикацина и амоксициллин/клавуланата (Таблица 26).

Таблица 25

Стоимость лечения меропенемом

Наименование	Стоимость упак. (руб.)	Сут. потребно -	Стоимость одной дозы (руб.)	Стоим-ть сут. дозы (руб.)	Длительность лечения (сутки)	Курсовая стоим-ть (руб.)
Меропенем	3.400	6 фл.	340.00	2.040	7,41	15.116
Физ. р-р	25.00	3 фл.	25.00	75.00	7,41	555.75
Шприцы	1.93	3 шт.	1.93	5.79	7,41	42.09
Система	8.73	3 шт.	8.73	26.19	7,41	194.06
Вага	38.98	3 г	0.15	0.46	7,41	3.4
Спирт	13.80	36 г	1.6	4.9	7,41	36.3
Перчатки	4.20	3 пары	4.20	12.6	7,41	93.36
Итого:						16.040

Таблица 26

Стоимость терапии антибиотиками 2- го ряда в группе 1А

Наименование	Стоимость упак. (руб.)	Сут. потребно- сть	Стоимость сут. дозы (руб.)	Длительность лечения	Курсовая стоим-ть (руб.)
Амикацин	25.13	2 фл.	50.26	5,5	276.43
Амоксициллин/ клавуланат	70.80	3 фл.	212.04	5,5	1.168
Физ. р-р	25.00	5 фл.	125.00	5,5	687.05
Шприцы	1.92	5 шт.	9.6	5,5	52.08
Система	8.73	3 шт.	26.19	5,5	144.04
Вага	38.98	3 г	0.46	5,5	6.43
Спирт	13.80	36 г	4.9	5,5	27.03
Перчатки	4.20	3 пары	12.6	5,5	69.03
Итого:					2.430

1Б: лечение антибиотиками 2-го ряда получали 13 пациентов из 20. Из них у 4-х пациентов проведена смена терапии на комбинацию ципрофлоксацин и амикацин, стоимость лечения 1 больного составила 133.86 руб. в сутки, курсовая стоимость при длительности лечения 9 суток составила 1.204 руб. У 9 больных была использована комбинация левофлоксацина, цефоперазон/сульбактама, стоимость лечения 1 больного составила 560.01 руб. в сутки, курсовая стоимость при длительности лечения 8 суток = 4.480 руб. (Таблица 27).

2А: коррекция терапии проводилась 11 больным из 34. У 9 больных проведена смена терапии на комбинацию цефтриаксона и азитромицина,

стоимость лечения 1 больного составила 268.2 руб. в сутки, курсовая стоимость при длительности лечения в течение 5 суток = 1.341 руб. Одному пациенту была выполнена коррекция терапии, к лечению добавлен раствор ципрофлоксацина. Стоимость лечения составила 83.6 руб. в сутки, курсовая стоимость лечения при длительности лечения 9 суток = 752.04 руб. И одному пациенту к лечению был добавлен раствор метронидазола, стоимость лечения составила 36 руб. в сутки и 324 руб. за курс лечения в течение 9 суток (Таблица 28).

В группе 2Б необходимости в проведении 2-го курса антибактериальной терапии не было.

Таблица 27

Стоимость терапии антибиотиками 2-го ряда в группе 1Б (комбинированная терапия)

<i>Наименование</i>	<i>Стоим-ть упак. (руб.)</i>	<i>Сут. потребно- сть</i>	<i>Стоимость сут. дозы (руб.)</i>	<i>Длитель- ность лечения</i>	<i>Курсовая стои-ть (руб.)</i>
Ципрофлоксацин	20.90	4 фл.	83.6	9	752.04
Амикацин	25.13	2 фл.	50.26	9	452.34
Левифлоксацин	49.00	2 фл.	98.00	8	784.00
Цефоперазона\ сульбактам	154.07	3 фл.	462.1	8	3.697
Итого:					5.685

Таблица 28

Стоимость лечения антибиотиками 2-го ряда в группе 2А (комбинированная терапия)

<i>Наименование</i>	<i>Стоим-ть упак. (руб.)</i>	<i>Сут. потребно- сть</i>	<i>Стоимость сут. дозы (руб.)</i>	<i>Длитель- ность лечения</i>	<i>Курсовая стои-ть (руб.)</i>
Ципрофлоксацин	20.90	4 фл.	83.6	9	752.04
Метронидазол	18.00	2 фл.	36.00	9	324.00
Цефтриаксон	50.40	1 фл.	50.40	5	252.00
Азитромицин	217.80	1 фл.	217.80	5	1.089
Итого:					2.417

Получив результаты исследования, мы выявили статистически значимые отличия по стоимости терапии 2-го ряда в группах сравнения. Так, стоимость терапии 2-го ряда достоверно выше в группе больных, пролеченных амоксициллин/клавуланатом ($p < 0,05$). Это обусловлено низкой клинической

эффективностью препарата у больных с НП ввиду высокой резистентности возбудителей к амоксициллин/клавуланату.

Проведенные расчеты показали, что реальная стоимость антибактериальной терапии достоверно выше в сравнении с предполагаемой (Таблица 29).

Таблица 29

Стоимость антибактериальной терапии с учетом препаратов 2-го ряда

Группа	Предполагаемая стоимость, (руб.)	Антибиотики 2-го ряда, (руб.)	p	Реальная стоимость,	p
1А	8.193	2.430	< 0,001	10.623	< 0,001
1Б	6.104	5.685		11.789	
2А	9.442	2.417	-	11.859	< 0,001
2Б	16.040	-		16.040	

Примечание: различия в стоимости лечения антибиотиками 2-го ряда и реальной стоимости лечения оценивались с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Проанализирована стоимость расходов на лабораторные и инструментальные исследования. Расходы на диагностические мероприятия в расчете на 1 больного составили: 1А группа –17.396 руб., 1Б группа – 17.346 руб., 2А группа –24.254 руб., 2Б группа – 16.897 руб. Статистически значимые различия между группами сравнения по этому показателю не выявлены (табл. 30).

При анализе затрат на диагностику НП установлено, что наиболее затратными являются рентгенологические методы исследования (компьютерная томография и рентгенография органов грудной клетки). Это обусловлено, вероятно, дублированием обследования в связи с неинформативностью обзорной рентгенографии органов грудной клетки. Отмечена высокая стоимость фибробронхоскопии, т.к. эта манипуляция носит не только диагностический, но и лечебный (санационный) характер и показана всем пациентам с диагнозом НП, особенно находящимся в ОРИТ. Частое выполнение ЭКГ и, соответственно, высокая стоимость исследования связаны с тем, что больным, находящимся в ОРИТ в тяжелом состоянии требовалось динамическое наблюдение ЭКГ.

Таблица 30

Стоимость расходов на диагностику нозокомиальной пневмонии

Наименование исследования	1А (n=37) кол-во на 16-го	Стоим-ть (руб)	1Б (n=20) кол-во на 16-го	Стоим-ть (руб)	2А(n=34) кол-во на 16-го	Стоим-ть (руб)	2Б (n=27) кол-во на 16-го	Стоим-ть (руб)
Кл. ан. крови	4,16	1.040	5,05	1.262	4,76	1.190	3,1	775.00
Глюкоза	4,22	506.00	3,6	432.00	4,88	585.06	2,74	324.00
Общий белок	3,73	373.00	3,7	370.00	4,91	491.00	2,59	250.00
Мочевина	3,51	490.00	3,53	490.00	4,37	602.00	2,27	308.00
Креатинин	3,49	525.00	3,43	510.00	4,28	630.00	2,24	330.00
АСТ	2,6	390.00	2,23	330.00	3,05	450.00	1,63	240.00
АЛТ	2,6	792.00	2,23	330.00	3,05	450.00	1,63	240.00
Билирубин	3,3	450.00	2,85	672.00	3,9	936.00	3	720.00
Холестерин	3,05	680.00	2,72	405.00	3,37	495.00	2	300.00
Калий	3,43	405.00	3,29	640.00	4,64	920.00	2,44	480.00
Фибриноген	2,72	556.00	2,45	367.05	2,53	379.5	2,74	411.00
Общий ан. мочи	2,78	1.400	2,33	460.00	2,6	520.00	2,63	526.00
ФБС	1,41	367.05	3	3.000	4,43	4.400	3,84	3.800
Общий ан. мокроты	1,05	5.495	1,06	371.00	5,5	1.925	1	350.00
КТ ОГК	1,5	1.421	1,2	4.200	1,9	6.650	1,30	4.550
Рентгено- графия ОГК	2,03	450.00	2,1	1.470	2,27	1.589	1,7	1.190
Спирография	1	1.292	1	450.00	-	-	1	450.00
ЭКГ	2,35	374.05	2,25	1.237	2,85	1.567	2,37	1.303
Бак. иссл. мокроты	1,07	390.00	1	350.00	1,36	475.00	1	350.00
Итого:		17.396		17.346		24.249		16.897
Достоверность разницы (p)	p>0,05				p>0,05			

При обработке данных были выявлены значимые различия между группами сравнения по курсовой стоимости антибактериальной терапии. Наиболее затратным способом терапии оказалось применение меропенема. Длительность лечения в 1А группе – $12,5 \pm 0,8$ дней. В 1Б – $18,1 \pm 1,1$ дней. В 2А группе – $13,7 \pm 1,1$ дней. В 2Б – $7,41 \pm 0,4$ дня. Из этого видно, что при лечении меропенемом наименьший срок лечения НП при наибольшем ИККЭ составляет 97,6%. На 2-м месте – группа 1А (комбинация левофлоксацина и цефтазидима) по длительности лечения и ИККЭ, затем – группа 2А и 1Б (Таблица 31).

Таблица 31

Соотношение клинической эффективности и стоимости лечения нозокомиальной пневмонии

Группа	ИККЭ (%)	Длительность лечения (дни)	Стоимость лечения (руб.)	p
1 А	$90,3 \pm 1,1$	$12,5 \pm 0,8$	10.623	<0,001
1 Б	$70,8 \pm 3,2$	$18,1 \pm 1,1$	11.789	
2 А	$89,9 \pm 0,8$	$13,7 \pm 1,1$	11.859	<0,001
2 Б	$97,6 \pm 0,4$	$7,41 \pm 0,4$	16.040	

Примечание: интегральный коэффициент клинической эффективности, различия в длительности и стоимости лечения оценивались с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Анализ «затрат/эффективность» и «минимизации затрат»

Следующим этапом фармакоэкономического исследования было проведение анализа «затрат /эффективность». Проведен экономический анализ «минимизации затрат» (Таблица 32).

Таблица 32

Фармакоэкономическая эффективность антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии

Показатель	1А	1Б	p	2А	2Б	p
ИККЭ,%	$90,3 \pm 1,1$	$70,8 \pm 3,2$	<0,001	$89,9 \pm 0,8$	$97,6 \pm 0,4$	<0,001
Стоимость лечения, (руб.)	10.623	11.789	<0,001	11.859	16.040	<0,001
СЕА	148	192		169	185	
СМА	1.166 руб., (9,8%)			4.151 руб., (25,9%)		

Примечание: интегральный коэффициент клинической эффективности, различия в стоимости лечения оценивались с помощью критерия Манна – Уитни. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

При анализе соотношения затрат и эффективности установлено, что наименьшими затратами на единицу эффективности обходится лечение в группе 1А (комбинация левофлоксацина и цефтазидима). При лечении больных с ранней НП комбинацией левофлоксацина и цефтазидима расходы снизятся на 9,8%, а при использовании меропенема при лечении поздней НП на 25,9%.

**Модифицированный алгоритм эмпирического лечения
пациентов с нозокомиальной пневмонией до определения возбудителя и его
чувствительности к антибиотикам**

Подразумевается, что критериями для разделения больных на потоки должны служить срок развития НП, пребывание больного в ОРИТ по причине тяжести основного заболевания, ИВЛ, наличие факторов риска присоединения пневмонии, тяжесть состояния больного и тяжесть течения НП, наличие сопутствующей патологии. Показаниями для назначения комбинированной антибактериальной терапии являются ПНП, нахождение больного в условиях ОРИТ, проведение ИВЛ, наличие факторов риска, тяжесть состояния больного и тяжесть течения пневмонии.

Внедрение факторов прогнозирования в практическую деятельность ЛПУ, проведение локального этиологического мониторинга, использование фармако-экономического анализа применяемых схем терапии позволили предложить проект организационно-структурного стандарта оказания медицинской помощи больным с НП.

При внедрении данного проекта критериями разделения больных на потоки будут являться прогностические критерии. Больные с РНП, у которых предполагаемым этиологическим фактором будут являться грамположительная микрофлора, будут получать комбинацию левофлоксацина и цефтазидима. А для лечения пациентов с ПНП, для которой характерна грамотрицательная флора, часто имеющая полимикробный характер и высокий процент устойчивости к антибиотикам, будет применяться комбинация амикацина и

цефоперазона\сульбактама или монотерапия меропенемом. В процессе лечения будет проводиться клиническая оценка эффективности проводимой терапии. Отсутствие эффекта – сохранение температурной реакции и нарастание пневмонической инфильтрации - позволяет исключить этиологию, которую предполагал врач при выборе препарата, и назначить альтернативную схему. Замену, или, по крайней мере, добавление нового антибактериального препарата следует проводить через 36 – 48 часов, а при крайне тяжелом течении через 24 часа (Рисунок 16).

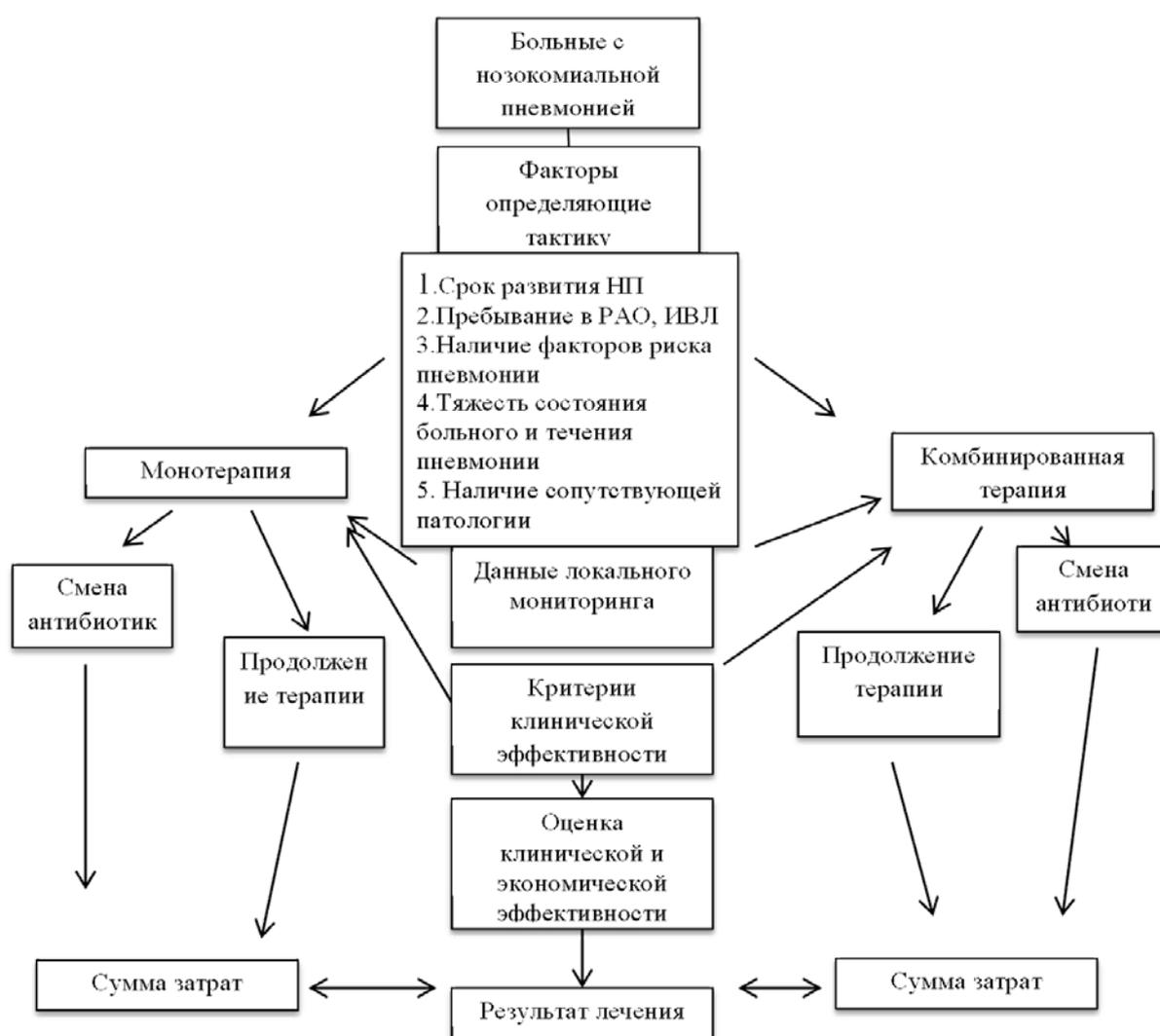


Рисунок 16 Модифицированный алгоритм лечения пациентов с нозокомиальной пневмонией.

Полученные результаты антибактериальной терапии НП позволили сделать следующее заключение:

1. При лечении НП антибиотиками различных групп во всех схемах была получена высокая клиническая эффективность. Наиболее эффективным оказалось лечение меропенемом (97,6%). На 2-м месте по эффективности комбинация левофлоксацина и цефтазидима (90,3%). Наименьшая эффективность была отмечена в группе амоксициллин/клавуланата (70,8%).

2. В многопрофильном стационаре, где сохраняется высокая чувствительность госпитальных штаммов микроорганизмов к меропенему, амикацину, цефтазидиму анализ «стоимость/эффективность» показал, что минимальные затраты на лечение 1 больного с НП обходится применение комбинации левофлоксацина и цефтазидима (СЕА = 148) при РНП, комбинированной терапия амикацином и цефоперазон\сульбактамом (СЕА = 169) при ПНП.

3. Несмотря на высокую стоимость разовой дозы, наблюдается снижение затрат на фоне использования меропенема за счет уменьшения времени лечения больных в стационаре и реанимационном отделении и отсутствия затрат на назначение дополнительных антибактериальных препаратов. Меропенем может использоваться в режиме монотерапии в качестве альтернативы стандартной комбинированной терапии при тяжелой НП.

4. Учитывая большие затраты на диагностику НП, одним из способов снижения стоимости лечения НП является уменьшение количества биохимических и других видов лабораторных и инструментальных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальной проблемой в медицине на сегодняшний день является этиологическая диагностика НП и ее рациональная антибактериальная терапия. Исход заболевания зависит от правильно назначенного лечения и особенностей возбудителя. Возбудителями НП, как правило, являются грамотрицательные, полирезистентные микроорганизмы, с чем связаны сложность выбора антибактериального препарата для проведения эмпирической терапии и увеличение затрат на лечение данной патологии. Не только в разных странах и регионах, но и в разных медицинских учреждениях одного региона НП имеют свои этиологические особенности. В связи с вышеизложенным необходим постоянный мониторинг локальной микрофлоры и спектра ее чувствительности к антибиотикам, постоянное обновление данных для всей больницы и отделений реанимации для обеспечения адекватного выбора эмпирических режимов антибактериальной терапии, правильного дозирования препаратов. С целью минимизации затрат на лекарственное обеспечение при высоком уровне качества оказания медицинской помощи применяются методы фармакоэкономической оценки качества медикаментозного лечения. В связи с ростом антибиотикорезистентности микрофлоры, появлением новых препаратов необходимо регулярно обращаться к теме оптимизации антибактериальной терапии НП. Поэтому вызывает интерес изучение клинической и экономической эффективности схем антибактериальной терапии НП.

Цель работы. Изучить эпидемиологию нозокомиальных пневмоний в Амурской области и по данным Амурской областной клинической больницы выяснить особенности их течения в многопрофильном лечебном учреждении; на основании анализа фармакоэкономической эффективности антибактериальной терапии оценить возможности улучшения помощи таким пациентам.

Проведенное исследование позволило уточнить данные о частоте, структуре заболеваемости НП в АОКБ, особенностях локального микробиологического пейзажа, спектра чувствительности возбудителей к применяемым антибиотикам. Были

выявлены отличия в преобладающей микрофлоре ОРИТ разного профиля и специализированных отделений. Определены факторы риска присоединения НП и их связь с развитием неблагоприятного исхода заболевания. На основании полученных данных о локальном микробиологическом пейзаже были определены схемы антибактериальной терапии с применением антибиотиков, активных в отношении наиболее часто регистрируемых микроорганизмов. Оценена их клиническая эффективность и рассчитана стоимость лечения. По результатам исследования подтверждена необходимость и целесообразность проведения дэскалационной терапии при тяжелых НП. Результаты исследования позволили сформулировать критерии диагностики прогностически неблагоприятных факторов, модифицировать алгоритм тактики ведения больных с диагнозом «нозокомиальной пневмонии» и эмпирического выбора антибактериального препарата, разработать рекомендации по оптимизации лечения пневмонии с учетом фармакоэкономических аспектов.

Изучение случаев НП проводилось в ГАУЗ АО «АОКБ», ГАУЗ «Благовещенская ГКБ» и ЦРБ Амурской области.

Полученные данные из АОКБ свидетельствуют о том, что имеются особенности течения РНП и ПНП. Данный факт обусловлен различием в спектре возбудителей заболевания, которые определяют тяжесть течения пневмонии, особенности клинических проявлений и исход заболевания. В связи с этим больные были разделены на две группы в зависимости от срока развития НП. По полу и возрасту достоверных отличий обнаружено не было. На основании анализа выраженности основных симптомов пневмонии в дебюте болезни у каждого пациента уточнялся вариант течения НП.

РНП характеризовалась типичным вариантом течения ($p=0,001$; $\chi^2=54,2$). 86 % больных с диагнозом «ранняя нозокомиальная пневмония» были пациентами специализированных отделений. В структуре основной патологии чаще диагностированы ОНМК и другие заболевания нервной системы, ожоговая болезнь, черепно-мозговая травма, заболевания желудочно-кишечного тракта. При этом большинство больных имели сочетанную патологию. В ходе анализа частоты локализации НП по

данным рентгенологического исследования органов грудной клетки и компьютерной томографии (КТ) наиболее часто отмечена двусторонняя локализация процесса ($p=0,04$; $\chi^2=3,8$), реже нижнедолевая локализация.

ПНП характеризовались скрытым вариантом течения заболевания ($p=0,001$; $\chi^2=14,8$), реже малосимптомным. Эти варианты НП часто приводят к гиподиагностике и поздней диагностике болезни, что влечет за собой позднее начало антибактериальной терапии и, соответственно, ухудшает исход НП. В связи с этим необходим постоянный мониторинг основных симптомов пневмонии и течения основного заболевания, динамическое рентгенологическое исследование легких у пациентов из группы риска. При наличии признаков утяжеления течения основного заболевания, развитии его осложнений, появлении или усугублении ДН, снижении сатурации кислорода в крови можно заподозрить присоединение НП. В структуре основной патологии у данной группы больных чаще регистрировали следующие заболевания: острое нарушение мозгового кровообращения, ожоговая болезнь, черепно-мозговая травма, заболевания крови. Большинство пациентов получали лечение в условиях ОРИТ в связи с тяжестью состояния, характером основного заболевания. Многие были госпитализированы по экстренным показаниям, т.к. требовалось срочное, неотложное оперативное вмешательство, инвазивные методы диагностики. ПНП характеризовалась двусторонним поражением легких, реже нижнедолевой правосторонней локализацией.

В структуре заболеваемости НП в АОКБ наибольшая была зарегистрирована в отделении неотложной неврологии, нейрохирургическом отделении, отделении термических поражений, пульмонологии, гематологии, плановой неврологии, гастроэнтерологическом отделении с койками эндокринологии. Это обусловлено тем, что в данных отделениях находились пациенты в тяжелом состоянии, как правило, лица пожилого возраста с наличием сочетанной патологии, нарушением сознания, дисфункцией нервной системы, двигательными нарушениями в результате травм, в т.ч. ЧМТ, иммуносупрессией, получающие респираторную поддержку. Большое количество пациентов в пульмонологическом отделении связано с тем, что в данном от-

делении получали лечение больные с НП, заболевшие не только в АОКБ, но и переведенные из других ЛПУ города и области.

При анализе случаев НП в «Благовещенской ГКБ» и ЦРБ, прослеживаются характерные для НП особенности течения и клинической картины, описанные в литературе и соответствующие результатам нашего исследования. В «Благовещенской ГКБ» лечение по поводу НП получали больные, заболевшие в период лечения в специализированных отделениях данного стационара, а также пациенты с диагнозом НП, переведенные из других лечебных учреждений г. Благовещенска (ООД, ОКВД, ОПНД, областная инфекционная больница и т.д.). По сроку развития доминировали поздние пневмонии со среднетяжелым течением. Большинство больных – люди пожилого возраста с полиморбидным фоном. 10% больных получали лечение в условиях реанимационного отделения. Среди причинных микроорганизмов преобладали микробные ассоциации: *Klebsiella pneumonia*, *Streptococcus pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter*. Летальность составила 10% (7 случаев), из них только 1 случай (1,4% от общего числа больных) – атрибутивной летальности.

В Амурской области, где на большой территории отмечается низкая плотность населения, медицинская помощь пациентам с тяжелой соматической патологией оказывается преимущественно в больницах областного центра. Этим обусловлена большая заболеваемость НП в стационарах областного центра по сравнению с районными больницами. Случаи НП в ЦРБ регистрировались у больных, которые по тяжести состояния, нестабильности витальных функций оказались нетранспортабельными и получали лечение на месте, это больные с полиморбидным фоном. По сроку развития преобладали поздние пневмонии, этиология которых носила полимикробный характер. Среди возбудителей лидируют *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumonia*, *Streptococcus pneumonia*.

Анализ заболеваемости госпитальными пневмониями в АОКБ показал, что НП чаще развиваются у пожилых пациентов с полиморбидным фоном (72%), имеющих факторы риска присоединения нозокомиальной инфекции (97,4%). Основными

этиологическими факторами развития НП являлись грамотрицательные бактерии (59,8%) с преобладанием микробных ассоциаций (58,5%).

В ходе исследования обращает на себя внимание отличие в клинической картине, данных микробиологического исследования, спектра чувствительности микрофлоры у больных в ОРИТ общего профиля и ОРИТ сосудистого центра АОКБ. В результате исследования установлено, что в обоих отделениях чаще развивалась поздняя НП ($p=0,003$; $\chi^2=8,8$) со скрытым и малосимптомным вариантом течения заболевания ($p=0,001$; $\chi^2=0,9$), двусторонним поражением легких ($p=0,002$; $\chi^2=10$) и развитием осложнений в виде экссудативного плеврита, абсцедирования, бронхообструктивного синдрома. Выявлены отличия в спектре причинных возбудителей при НП развившейся в ОРИТ общего профиля и сосудистого центра, а именно в ОРИТ сосудистого центра наряду с грамотрицательной микрофлорой были выделены грамположительные бактерии – *Streptococcus pneumoniae* в 3 случаях (14%), *Staphylococcus aureus* – в 5 (23%). Отличия в спектре возбудителей у больных в РАО общего профиля и сосудистого центра связаны с профилем отделения (хирургическое, терапевтическое), тяжестью основного заболевания, сроками НП, особенностями проводимого лечения (экстренные оперативные вмешательства различной сложности, предшествующая антибактериальная терапия).

Для НП в отделении реанимации характерен скрытый вариант течения, реже малосимптомный, что является прогностически неблагоприятным признаком исхода заболевания, летальности в связи с утяжелением течения основного заболевания и развития его осложнений (неатрибутивная летальность).

Пациенты РАО общего профиля представляют собой группу больных с тяжелым состоянием, наличием различной соматической патологии, высокой коморбидностью, чаще это больные хирургического профиля, госпитализируемые по экстренным показаниям из других лечебных учреждений области и города, требующие экстренных оперативных вмешательств, манипуляций лечебного и диагностического характера, в т.ч. инвазивных и ИВЛ. А также пациенты терапевтических отделений в тяжелом состоянии с коморбидной патологией. Преобладали поздние НП. В

87 случаях (88,7%) требовалось проведение ИВЛ. Летальный исход был зарегистрирован в 14 случаях (14%), из них 1 случай (1%) атрибутивной летальности.

Пациенты РАО сосудистого центра, как правило, лица пожилого возраста с полиморбидным фоном, это больные, доставляемые в стационар скорой медицинской помощью из дома и первичных сосудистых отделений различных стационаров области. Наиболее часто встречающийся основной диагноз у данных больных – острое нарушение мозгового кровообращения ишемического или геморрагического характера. У всех диагностирована коморбидная патология, чаще ИБС, гипертоническая болезнь, сахарный диабет. Летальный исход зарегистрирован в 13 случаях – 59% случаев. Все случаи неатрибутивной летальности.

При анализе летальных исходов выявлено, что у умерших больных доминировали ПНП со скрытым вариантом течения ($p < 0,001$; $\chi^2 = 21,6$), реже малосимптомным ($p = 0,001$; $\chi^2 = 6,01$). Данная группа больных представлена преимущественно пациентами ОРИТ, в связи с характером основного заболевания и тяжести состояния находящихся на ИВЛ, имеющих факторы риска присоединения НП и сочетанную патологию. Чаще регистрировались двусторонние пневмонии ($p < 0,007$; $\chi^2 = 7,4$). Из числа умерших у 25 развилась НПивл (64%). При бактериологической верификации возбудителя НП с летальным исходом отмечено преобладание грамотрицательной микрофлоры. Часто возбудителя диагностировать не удавалось – ОШ=1,8.

Риск летального исхода НП был обусловлен следующими факторами: пожилой возраст (ОШ=3,6), скрытый вариант НП (ОШ=13,6), тяжесть состояния больного более 16 б. по шкале APACHE II (ОШ=8,9), длительное пребывание в горизонтальном положении (ОШ=8,1), нарушение сознания (ОШ=5,7), предшествующая антибактериальная терапия (ОШ=2,1), зондовое питание (ОШ=2,0), двусторонняя локализация пневмонии (ОШ=3,2), выявление грамотрицательной микрофлоры в качестве причинного возбудителя, а именно *Klebsiella pneumonia* (ОШ=3,3), *Pseudomonas aeruginosa* (ОШ=4,34), отсутствие микрофлоры при микробиологическом исследовании (ОШ=1,8), наличие у пациента ИБС (ОШ=2,1), ОНМК (ОШ=4,7), ХОБЛ (ОШ=1,0), связанных с высоким риском неблагоприятного исхода НП.

Проведен ретроспективный анализ результатов бактериологического исследования 456 образцов (мокрота, смыв из бронхов), полученных у пациентов, находившихся на лечении в специализированных отделениях ГАУЗ АО «АОКБ», в т.ч. РАО. Основными этиологическими факторами развития НП являлись грамотрицательные бактерии – 273 (59,8%). В специализированных отделениях причинными микробными агентами при ранней НП являлись: *Streptococcus pneumoniae* – 43 случая (36,4%), *Klebsiella pneumoniae* – 14 (11,8%), *Staphylococcus aureus* – 3 (2,5%), *Pseudomonas aeruginosa* – 1 (0,8%); при поздней НП – *Klebsiella pneumoniae* – 33 (28,3%), *Pseudomonas aeruginosa* – 10 (8,4%), *Streptococcus pneumoniae* – 6 (5,1%), *Staphylococcus aureus* – 5 (4,2%), *Acinetobacter* – 3 (2,5%). В отделениях реанимации причинными микробными агентами при ранней НП диагностированы: *Streptococcus pneumoniae* – 22 (7,8%), *Pseudomonas aeruginosa* – 18 (6,4%), *Klebsiella pneumoniae* – 18 (6,4%), *Staphylococcus aureus* – 10 (3,5%), *Acinetobacter* – 2 (0,7%); при поздней НП – *Klebsiella pneumoniae* – 113 (40%), *Pseudomonas aeruginosa* – 56 (20%), *Staphylococcus aureus* – 10 (3,5%), *Streptococcus pneumoniae* – 7 (2,5%), *Acinetobacter* – 5 (1,7%). В 20 (7,5%) случаях поздней НП в условиях реанимации микрофлора не была выявлена, что, вероятно, обусловлено предшествующей антибактериальной терапией. Выделенные 18 штаммов *Staphylococcus epidermidis* и 39 *Candida*, расценены как сапрофитная микрофлора и не рассматривались в качестве возбудителя НП.

Был проведен проспективный анализ спектра чувствительности 95 штаммов госпитальной флоры (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*) к применяемым в отделениях в этот период антибиотикам. *Klebsiella pneumoniae* являясь наиболее частым причинным микробным агентом, в 41,6 % от общего числа образцов была устойчива к действию амикацина, к амоксициллин/клавуланату – в 72%, ципрофлоксацину – в 60% случаев. При этом, в отношении изучаемых госпитальных штаммов *Klebsiella pneumoniae* сохранили активность такие препараты, как амикацин в 58,4%, меропенем – в 70%, цефоперазон/сульбактам – в 73,5% случаев. В отношении госпитальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов ОРИТ сосудистого центра выявлена полирезистентность к применяемым в отделениях в этот

период антибиотикам. Определена устойчивость к амоксициллин/клавуланату в 84%, ципрофлоксацину – в 84%, цефтазидиму 69% случаев. Сохранена чувствительность к амикацину в 72% и меропенему в 66%, цефоперазон/сульбактаму в 66%, до-рипенему в 56% случаев. Нозокомиальные штаммы *Acinetobacter*, были устойчивы к амикацину (30%), цефоперазон/сульбактаму – (40%), сохранив 100% чувствительность к меропенему, в 60% к цефоперазон/сульбактаму и в 70% к амикацину. Антибиотикорезистентность выделенных возбудителей к антибиотикам составила 27,1% (91 случай).

Для оценки клинической эффективности антибактериальной терапии использовали интегральный коэффициент клинической эффективности. Оценка проводилась по динамике таких симптомов, как: кашель, температура тела, ЧДД, аускультативная симптоматика, количество лейкоцитов в периферической крови, уровень фибриногена, рентгенологическая картина, состояние больного.

В проведенном исследовании с целью выявления наиболее эффективной с точки зрения фармакоэкономики схемы лечения с учетом особенностей локального микробиологического пейзажа и спектра чувствительности к антибиотикам наиболее часто выделяемых микроорганизмов в данном ЛПУ были выбраны препараты, имеющие высокую активность в отношении этих возбудителей. Больные были разделены на группы: 1-я группа (n=57) – больные с РНП, в их числе 37 пациентов получали комбинированную терапию левофлоксацином и цефтазидимом, 20 больных – монотерапию амоксициллина/клавуланатом; 2-я группа (n=61) – пациенты с ПНП, из них 34 больным назначена комбинированная терапия амикацином и цефоперазона/сульбактамом, 27 пациентам – монотерапия меропенемом.

По результатам исследования установлено, что во всех сравниваемых группах отмечалась высокая эффективность антибактериальных препаратов – от 70,8%. Самый высокий интегральный коэффициент клинической эффективности (ИККЭ) в группе меропенема (97,6%), затем в группе левофлоксацина и цефтазидима (90,3%), в группе амикацина и цефоперазон/сульбактама (89,9%), в группе амоксициллин/клавуланата (70,8%).

Сравниваемые группы имели достоверные различия по длительности терапии. Минимальная длительность терапии отмечена в группе больных, получавших меропенем ($7,41 \pm 0,4$), затем в группе левофлоксацина и цефтазидима ($12,5 \pm 0,6$), далее группа амикацина и цефоперазон/сульбактама ($13,7 \pm 1,1$), группа амоксициллин /клавуланата ($18,1 \pm 1,1$).

Обращает на себя внимание, что только в группе меропенема не было необходимости в проведении дополнительной антибактериальной терапии, был более короткий срок лечения.

Таким образом, в результате проведенного многофакторного анализа клинической эффективности наиболее клинически эффективным препаратом для лечения НП следует считать меропенем у больных с ПНП, комбинацию левофлоксацина и цефтазидима у больных с РНП.

При выявлении пневмонии любой этиологии абсолютным показанием является незамедлительное проведение антибактериальной терапии.

В основе эффективности антибактериальной терапии лежит фармакоэкономический анализ. В последние годы в России большое внимание уделяется фармакоэкономическим аспектам изучения антибактериальных средств. Данные, полученные в результате фармакоэкономического анализа в разных странах и внутри одной страны, не идентичны. Это объясняется особенностями в оборудовании стационаров, разными подходами к лечению, разности цен в разных регионах, финансировании ЛПУ.

Таким образом, очень большое значение имеет проведение фармакоэкономических исследований с учетом региональных особенностей. Впервые в Амурской области была проанализирована фармакоэкономическая эффективность антибактериальной терапии НП. В качестве основного фармакоэкономического показателя рассчитывался показатель «затрат/эффективность» и анализ минимизации затрат.

Расходы на лечение НП включали стоимость лекарственного препарата, стоимость расходных материалов, необходимых для его введения, терапию второго ряда и комбинированную терапию, а также диагностику.

При проведении анализа соотношения затрат и эффективности установлено, что с наименьшими затратами на единицу эффективности обходится лечение левофлоксацином и цефтазидимом (СЕА=148), а также амикацином и цефоперазон/сульбактамом (СЕА=169).

В многопрофильном стационаре, где сохраняется высокая чувствительность госпитальных штаммов микроорганизмов к меропенему, амикацину, цефтазидиму и амоксициллина/клавуланату, с экономической и клинической точки зрения более приемлемым способом терапии НП является применение комбинированной терапии левофлоксацином и цефтазидимом при лечении РНП и комбинации амикацина и цефоперазона/сульбактама при лечении ПНП. Высокие расходы на антибиотики определяют актуальность изучения эффективных схем лечения, отличающихся экономической рентабельностью.

Фармакоэкономический анализ показал, что, несмотря на высокую стоимость разовой дозы, наблюдалось снижение затрат на фоне использования меропенема за счет уменьшения продолжительности лечения больных в стационаре и ОРИТ, а также отсутствие затрат на назначение дополнительных антибактериальных препаратов. Меропенем может использоваться в режиме монотерапии в качестве альтернативы стандартной комбинированной терапии при тяжелой НП, в первую очередь у больных, находящихся в ОРИТ.

Экстраполирование полученных данных на другие лечебные учреждения следует проводить с учетом возможных различий в этиологической структуре НП и спектре чувствительности возбудителей к антибиотикам.

ВЫВОДЫ

1. Большая заболеваемость НП в стационарах областного центра по сравнению с районными больницами обусловлена особенностями Амурской области, где на большой территории отмечается низкая плотность населения, и медицинская помощь пациентам с тяжелой соматической патологией оказывается преимущественно в больницах областного центра.

2. НП чаще развиваются у пожилых пациентов с полиморбидным фоном (72%), имеющих факторы риска присоединения нозокомиальной инфекции (97,4%). Основными этиологическими факторами развития НП являлись грамотрицательные бактерии (59,8%) с преобладанием микробных ассоциаций (58,5%).

3. В специализированных отделениях причинными микробными агентами при ранней НП являлись: *Streptococcus pneumoniae* – 43 случая (36,4%), *Klebsiella pneumoniae* – 14 (11,8%), *Staphylococcus aureus* – 3 (2,5%), *Pseudomonas aeruginosa* – 1 (0,8%); при поздней НП – *Klebsiella pneumoniae* – 33 (28,3%), *Pseudomonas aeruginosa* – 10 (8,4%), *Streptococcus pneumoniae* – 6 (5,1%), *Staphylococcus aureus* – 5 (4,2%), *Acinetobacter* – 3 (2,5%). В отделениях реанимации причинными микробными агентами при ранней НП диагностированы: *Streptococcus pneumoniae* – 22 (7,8%), *Pseudomonas aeruginosa* – 18 (6,4%), *Klebsiella pneumoniae* – 18 (6,4%), *Staphylococcus aureus* – 10 (3,5%), *Acinetobacter* – 2 (0,7%); при поздней НП – *Klebsiella pneumoniae* – 113 (40%), *Pseudomonas aeruginosa* – 56 (20%), *Staphylococcus aureus* – 10 (3,5%), *Streptococcus pneumoniae* – 7 (2,5%), *Acinetobacter* – 5 (1,7%).

4. Ведущая госпитальная флора демонстрировала высокую чувствительность к таким антибиотикам, как амикацин, меропенем, цефоперазон\сульбактам. Антибиотикорезистентность выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам составила 27,1%.

5. Риск летального исхода при НП обусловлен следующими факторами: пожилой возраст пациента, скрытый вариант течения пневмонии, тяжесть состояния более 16 б. по шкале АРАСНЕ II, длительное нахождение в горизонтальном положе-

нии, нарушение сознания, двустороннее поражение легких, обнаружение грамотрицательной микрофлоры (*Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*), предшествующая антибактериальная терапия, зондовое питание. Чаще у умерших больных регистрировались в качестве основной или фоновой патологии такие заболевания, как: ИБС, ОНМК, ХОБЛ.

6. При оценке выбранных режимов антибактериальной терапии наибольший интегральный коэффициент клинической эффективности в сочетании с коротким сроком лечения отмечен в группе меропенема и комбинации левофлоксацина и цефтазидима. Только в группе меропенема не было необходимости в проведении терапии антибиотиками второго ряда.

7. При расчете затрат на единицу эффективности установлено, что наименьшие затраты требуются на проведение лечения левофлоксацином и цефтазидимом при РНП; с использованием амикацина и цефоперазон\сульбактама при ПНП. Мотерапия меропенемом может использоваться как альтернативная схема лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Предложен модифицированный алгоритм диагностики и лечения нозокомиальной пневмонии, позволяющий улучшить качество лечения при минимальных затратах (снизить риск неблагоприятного исхода заболевания, сократить сроки лечения, уменьшить стоимость лечения).

2. Среди всех госпитализируемых больных необходимо выявлять группу риска по развитию НП и ее неблагоприятному исходу. Всех больных с тяжелой патологией, находящихся на лечении в отделении реанимации, получающих респираторную поддержку, с выделенной полирезистентной микрофлорой, следует относить в группу высокого риска летального исхода. Необходимо проводить постоянный мониторинг течения основного заболевания и основных признаков пневмонии, динамическое рентгенологическое исследование органов грудной клетки с целью ранней диагностики НП.

3. При выявлении НП рекомендовано незамедлительное начало адекватной эмпирической антибактериальной терапии. Наиболее обоснован комбинированный (деэскалационный) режим терапии.

4. Необходимо проводить постоянный мониторинг внутрибольничной микрофлоры с оценкой спектра ее антибиотикорезистентности, необходимо также своевременное доведение результатов мониторинга до практикующих врачей ЛПУ.

5. Следует постоянно проводить меры профилактики нозокомиальной инфекции (организационного, медицинского характера).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров, А.Е. Настоящая и будущая этиологическая терапия бактериальной пневмонии / А.Е. Абатуров, Т.А. Крючко // В помощь педиатру. – 2017. – Т.12, № 4. – С. 491–497.
2. Азовскова, О.В. Микробиологические особенности летальных пневмоний в Смоленске / О.В. Азовскова, Е.А. Федосов // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т.16, №1. – С. 57– 62.
3. Анализ инфекционных осложнений гемобластозов в Амурской области / В.В. Войцеховский, А.В. Груздова, Е.А. Филатова, Н.Д. Гоборов и [др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 46. – С. 64–68.
4. Анализ экологических и клинико-эпидемиологических особенностей нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара города Пензы / Н.Н. Митрофанова, В.Л. Мельников, С.Ю. Бабаева, Р.В. Журавлев // Медицинский альманах. – 2014. – №2 (32). – С. 39 – 42.
5. Антибактериальные лекарственные средства. Методы стандартизации препаратов / под ред. Р.У. Хабриева, В.Б. Герасимова [и др.]. – М.: Медицина, 2004. – 944 с.
6. Антибиотики и химиотерапия. Рабочая программа подготовки научно – педагогических кадров высшей квалификации. – М., 2015. – 16 с.
7. Багирова В.Л. Актуальность фармакоэкономических исследований для оптимизации рынка лекарственных препаратов / В.Л. Багирова, Н.А. Колганова, К.А. Раздобарин // Российский биомедицинский журнал. – 2005. – Т.6, №4. – С.500–507.
8. Бадиков, В.Д. Микробиологическая диагностика сепсиса и бактериемии / В.Д. Бадиков: методическое пособие для врачей. – СПб., 2005. – 58 с.
9. Башкуева, Е.В. Клинические особенности пневмоний с неблагоприятным исходом (по материалам терапевтического отделения Республиканской клини-

- ческой больницы скорой медицинской помощи им. В.В. Ангапова г. Улан – Удэ за 2013 – 2015гг.) / Е.В. Башкуева, Т.И. Батудаева // *Acta Biomedica Scientifica*. – 2017. – Т. 2, № 5-1(117). – С. 50–55.
10. Беденков, А.В. Фармакоэпидемиологическая и фармакоэкономическая оценка периоперационной антибиотикопрофилактики в абдоминальной хирургии : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.25 / Александр Вячеславович Беденков. – Смоленск, 2003. – 22 с.
 11. Белобородов, В.Б. Дезэскалационная антибактериальная терапия – концепция повышения эффективности лечения тяжелых инфекций / В.Б. Белобородов // *Российский медицинский журнал*. – 2004. – №5. – С. 297.
 12. Белобородов, В.Б. Концепция дезэскалационной терапии / В.Б. Белобородов // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2002. – Т. 11, № 2. – С. 16–19.
 13. Белобородов, В.Б. Нозокомиальная пневмония, связанная с ИВЛ: антибактериальная терапия короткими курсами / В.Б. Белобородов, В.А. Сеникин // *Consilium medicum*. – 2017. – Т.19, № 3. – С. 73–78.
 14. Белобородов, В.Б. Современная антибактериальная терапия / В.Б. Белобородов, В.А. Сеникин // *Медицинский совет*. – 2017. – №18. – С. 70–76.
 15. Белоусов, Ю.Б. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Ю.Б. Белоусов, М.В. Леонова // *Руководство для практикующих врачей*. – М.: Бионика. – 2002. – 368 с.
 16. Белоусов, Ю.Б. Фармакоэкономические аспекты применения различных карбапенемов (имипенем/циластатин, меропенем, дорипенем) в лечении нозокомиальной пневмонии / Ю.Б. Белоусов, С.К. Зырянов, Л.Л. Штейнберг // *Земский врач*. – 2013. – №1 (18). – С. 15–20.
 17. Борисова, И.С. Микробиологическая характеристика пневмонии у больных с нарушением иммунитета на фоне онкогематологических заболеваний / И. С. Борисова, Т.О. Перцева // *Вестник проблем биологии и медицины*. – 2014. – Вып. 4. – Т.1 (113). – С.172–176.

18. Борисова, И.С. Пневмония у пациентов на фоне онкологических заболеваний крови / И.С. Борисова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – №4. – С. 75–77.
19. Веселов, А.В. Микробиологические и фармакоэпидемиологические подходы к оптимизации терапии кандидоза : автореф. дис..... канд. мед. наук : 14.00.25 / Александр Валерьевич Веселов. – Смоленск, 2005. – 19 с.
20. Виленский, Б.С. Соматические осложнения инсульта / Б.С. Виленский // Неврологический журнал. – № 3. – 2003. – С. 4–10.
21. Влияние искусственных дыхательных путей на исходы интенсивной терапии пожилых пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения / В.Н. Кохно, Д.В. Комзин, В.Ю. Роговских и [др.] // Вестник новых технологий. – 2017. – Т.24, №1. – С. 103–108.
22. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалиин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский, Р.С. Козлов и [др.] – М.: ООО «М – Вести», 2006. – 76 с.
23. Войцеховский, В.В. Клинические и морфо-функциональные особенности заболеваний бронхолегочной системы при хроническом лимфолейкозе и множественной миеломе : автореф. дис. докт. мед. наук : 14.00.43, 14.00.05 / Войцеховский Валерий Владимирович. – Благовещенск, 2009. – 45 с.
24. Воробьев, П.А. ABC, VEN- и частотный анализы в здравоохранении / П.А. Воробьев // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2004. – №3. – С. 3–5.
25. Воробьев, П.А. К вопросу о термине «Клинико-экономический анализ» / П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева, В.Б. Герасимов // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2001. – № 4. – С. 104–105.
26. Воробьев, П.А. Клинико-экономический анализ в медицинской организации (практическое руководство для лиц, принимающих решения) / П.А. Воробьев // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2004. – №7. – С. 82–114.

27. Воробьев, П.А. Клинико-экономический анализ. Оценка выбора медицинских технологий и управление качеством медицинской помощи / П.А. Воробьев, М.В. Авксентьева. – М.: Ньюдиамед, 2004. – 404 с.
28. Воробьев, П.А. Развитие системы рационального лекарственного обеспечения населения Российской Федерации – больше вопросов, чем ответов / П.А. Воробьев // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2001. – № 3. – С. 3–10.
29. Вялков, А.И. Клинический менеджмент / А.И. Вялков. – М.: Медицина, 2006. – С. 304.
30. Вялков, А.И. Стандартизация, фармакоэкономика и система рационального лекарственного обеспечения населения / А.И. Вялков, А.В. Катлинский, П.А. Воробьев // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2000. – №4. – С.3–6.
31. Габбасова, Л.А. Роль АТС/DDD-методологии в оптимизации практики применения антибактериальных препаратов в условиях многопрофильного лечебно-профилактического учреждения / Л.А. Габбасова, Ю.С. Шаповалова // Качественная клиническая практика. – 2008. – №2. – С. 39–46.
32. Гайдуль, К. В. Нозокомиальная пневмония: этиология, патогенез, диагностика, лечение и профилактика / К. В. Гайдуль, В.Л. Лимонов, А.А. Муконин. – Новосибирск: Манускрипт, 2005. – 31 с.
33. Гайфутдинов, Е.А. Клинические особенности системной воспалительной реакции при нозокомиальной бактериемии / Е.А. Гайфутдинов, В.А. Руднов, В.А. Багин // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – №4. – С. 33– 37.
34. Галин, А.В. Фармакоэкономические исследования – инструмент рационализации лекарственного обеспечения в России / А.В. Галин // Ремедиум. – 2000. – №10. – С. 24–26.
35. Гиляровский, С.Р. Современные принципы анализа экономической эффективности медицинских вмешательств / С.Р. Гиляровский // Экономика здравоохранения. – 2001. – №9. – С. 19–22.

36. Домникова, Н.П., Внутрибольничные пневмонии: патоморфогенез, особенности клиники и терапии, критерии прогноза / Н.П. Домникова, Л.Д. Сидорова, Г.И. Непомнящих. - М.: РАМН, 2003. – 287 с.
37. Дорипенем – современный карбапенемовый антибиотик для эффективного безопасного и экономического лечения нозокомиальных инфекций // Качественная клиническая практика. – 2016. – №1. – С. 60–62.
38. Зайцев, А.А. Лечение внебольничной пневмонии у военнослужащих в условиях стационара (фармакоэкономический анализ) / А.А. Зайцев, О.И. Клочков, А.И. Синопальников // Клиницист. – 2007. – №4. – С. 22–28.
39. Зайцев, А.А. Методология расчета затрат на лечение внебольничной пневмонии в условиях стационара / А.А. Зайцев, О.И. Клочков, С.И. Банин // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2007. – №1. – С. 15–20.
40. Зверьков, А.В. Особенности профилактики нозокомиальной пневмонии у больных с острым нарушением мозгового кровообращения / А.В. Зверьков, А.П. Зузова // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2013. – Т.15, №2. – С. 95–105.
41. Зиганшина Л.Е. АТС/DDD – классификационная система в фармакоэпидемиологических исследованиях / Л.Е. Зиганшина, Д.Р. Магсумова, А.В. Кучаева и [др.] // Качественная клиническая практика. – 2004. – №1. – С. 28–33.
42. Зузова, А.П. Нозокомиальная пневмония: современные тенденции и проблемы / А.П. Зузова, С.П. Козлов, С.Б. Якушин // Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2004. – №1. – С. 15–18.
43. Иванов, Д.В. Распространение и механизмы резистентности микроорганизмов продуцирующих бета-лактамазы / Д.В. Иванов, А.М. Егоров // Биомедицинская химия. – 2009. – № 55(1). – С.50–60.
44. Илюкевич Г.В. Антибиотикорезистентность госпитальных штаммов синегнойной палочки и оптимизация выбора антимикробной терапии в отделении

- ях интенсивной терапии и реанимации / Г.В. Илюкевич, В.М. Смирнов, Н.Н. Левина // Медицинские новости. – 2006. – № 11. – С.101–105.
45. Илюкевич, Г.В. Дезэскалация – новый подход в антибактериальной терапии тяжелых госпитальных инфекций / Г.В. Илюкевич // Медицинские новости. – 2004. – №2. – С. 3–9.
46. Карнаушкина, М.А. Проект протокола ведения больных нозокомиальной пневмонией у взрослых в условиях стационара / М.А. Карнаушкина, А.Г. Малавин, Л.И. Дворецкий и [др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2017. – 16 (2). – С. 60– 70.
47. Карпов, И.А. Внутрибольничная инфекция: современное состояние проблемы / И.А. Карпов, Н.В. Соловей, Ю.Л. Горбич // Клиническая инфектология и паразитология. – 2013. – №2. – С. 4–16.
48. Киреев С.С. Интенсивная терапия внутрибольничной инфекции в отделении реанимации и интенсивной терапии / С.С. Киреев, Л.В. Матвеевкова // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т. 21, №4. – С. 92.
49. Киреев, С.С. Вентилятор–ассоциированная пневмония: диагностика, профилактика, лечение (обзор литературы) / С.С. Киреев, Д.И. Умарова // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. – 2017. – №2. – С. 365–372.
50. Клестер, Е.Б. Пневмония, связанная с оказанием медицинской помощи: клинико–рентгенологическая характеристика, оптимизация лечения / Е.Б. Клестер, В.Г. Лычев // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2013. – №50. – С. 30–33.
51. Клинико - эпидемиологические особенности внутрибольничных пневмоний у детей / М.М. Баялиева, М.З. Хатамов, Н. Зулпукарова, и [др.] / Вестник КГМА им. И.К. Ахунбаева. – 2016. – № 2. – С. 58 – 61.
52. Клиническая и фармакоэкономическая оценка эффективности эмпирической терапии внебольничной пневмонии в условиях стационара / А.Н. Цой, В.В.

- Архипов, Ю.А. Антоновский и [др.] // Клиническая медицина. – 2002. – Т. 80, №11. – С. 37–41.
53. Козлов, Р.С. Выбор антибиотиков при нозокомиальных инфекциях в отделениях интенсивной терапии на основе данных многоцентрового исследования резистентности грамотрицательных возбудителей : автореф. дис. канд. мед. наук : 14.00.42, 03.00.07 / Козлов Роман Сергеевич. – Смоленск, 1998. – 23 с.
54. Критерии высокого риска развития инфекционных легочных осложнений при тяжелой сочетанной травме / А.К. Шабанов, Г.В. Булава, Е.В. Кислухина, и [др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – №2. – С. 16–20.
55. Крылов, В.В. Диагностика, профилактика и лечение госпитальной пневмонии у больных с внутримозговыми кровоизлияниями, находящихся в критическом состоянии / В.В. Крылов, С.В. Царенко, С.С. Петриков // Нейрохирургия. – 2003. – №4. – С. 45–48.
56. Ложкин, В.В. Оптимизация антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии у больных, находящихся на искусственной вентиляции легких : дис..... на соиск. ученой степени канд. мед. наук : 14.01.27 / Ложкин Владимир Владимирович. – Киев, 2010.
57. Маковецкий, П.П. Предикторы развития нозокомиальной инфекции у больных с черепно-мозговой травмой / П.П. Маковецкий // Эндоваскулярная нейрохирургия. – 2016. – №3(17). – С. 51–57.
58. Матвеев, А.С. Нозокомиальная пневмония у больных с геморрагическим инсультом / А.С. Матвеев, О.А. Горохова // Региональный сосудистый центр: итоги и перспективы развития. Материалы II республиканской научно-практической конференции «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями в Республике Саха (Якутия)» (Якутск, 28 марта 2014 г.) / под ред. проф. Т.Я. Николаевой, Е.С. Кылбановой. – Киров : Международный центр научно-исследовательских проектов, 2014. – С. 25-32.

59. Мурысева, Е.Н. Динамика заболеваемости внутрибольничными инфекциями в крупном промышленном центре / Е.Н. Мурысева, Л.В. Щепанская // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2006. – №1. – С.15–18.
60. Мустафин Т.И. Актуальные вопросы диагностики и лечения госпитальной пневмонии / Т.И. Мустафин., Р.Р. Кудояров // Медицинский вестник Башкортостана. – 2012. – Т.7, № 4. – С. 73–78.
61. Мыльникова, И.С. Экономика лекарственной помощи / И.С. Мыльникова, А.П. Тернавский. – М.: Грантъ, 2003. – 147с.
62. Наконечный, В.А. Нозокомиальная пневмония в отделениях стационара осуществляющих медицинскую деятельность города Омска / В.А. Наконечный, С.Н. Батурлина // Экономика и социум. – 2018. – №1(44). – С. 568–570.
63. Нарушение эндобронхиальной микрогемодинамики у больных множественной миеломой / В.В. Войцеховский, Ю.С. Ландышев, А.А. Григоренко, С.И. Ткачева и [др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 2. – С. 30–33.
64. Нарушение эндобронхиальной микрогемодинамики у больных хроническим лимфолейкозом / В.В. Войцеховский, А.А. Григоренко., С.И. Ткачева, Л.И. Каленбет // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2012. – № 46. – С. 52-57.
65. Нарушение эндобронхиальной микрогемодинамики у больных хроническими лейкозами / В.В. Войцеховский, Ю.С. Ландышев, А.А. Григоренко, Е.А. Филатова // Материалы VI Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока. (с международным участием). – Благовещенск. – 2015. – С. 191–195.
66. Недашкивский, С.М. Антибактериальная терапия госпитальных пневмоний / С.М. Недашкивский, С. Бабак, О.А. Глашко // Медицина неотложных состояний. – 2014. – № 3(58). – С. 121–125.
67. Некоторые аспекты нозокомиальной инфекции / С.В. Шкодкин, Н.И. Жернакова, Ю.Б. Идашкин и [др.] // Научные ведомости Белгородского государ-

- ственного университета. Серия: Медицина. Фармация. – 2013 – №4 (147). – С. 5–11.
68. Неферментирующие грамотрицательные возбудители нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: проблемы антибиотикорезистентности / Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Фаращук А.Н., Страчунский Л.С. и [др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2006. – Т. 8, №3. – С. 244 – 259.
69. Нозокомиальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации / Б.Р. Гельфанд, Б.З. Белоцерковский, Д.Н. Проценко, Д.Н. и [др.] // Инфекции и антимикробная терапия. – 2003. – Т.5, № 5–6. – С. 124–129.
70. Нозокомиальная пневмония у взрослых (национальные рекомендации) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2009. – Т.11, №2. – С. 100 – 142.
71. Нозокомиальная пневмония у взрослых. Национальные рекомендации / под ред. А.Г. Чучалина, Б.Р. Гельфанда. М., 2009. – 90 с.
72. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике / А.Г. Чучалин, А.И. Синопальников, Л.С. Страчунский и [др.] // Пульмонология. – 2005. – №3. – С. 13–36.
73. Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации / под ред. Б.Р. Гельфанда. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2016. – 176 с.
74. Нозокомиальная пневмония у пострадавших с ожогами и ингаляционной травмой / Т.Г. Спиридонова, Е.А. Жиркова, С.В. Смирнов и [др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т.62, №6. – С. 436 –441.
75. О причинах различий в этиологической структуре внебольничной и внутрибольничной пневмоний / Е.Ж. Кузовникова, Н.Б. Вольдшмидт., А.В. Полушкина, С.Д. Новгородова // Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук. – 2016. – №5– 3. – С. 25 – 126.

76. Одинцова Д.В. Предикторы развития пневмонии у пациентов с острыми сосудистыми катастрофами / Д.В. Одинцова, А.Г. Малявин, О.В. Зайратьянц // Архив внутренней медицины. – 2017. – №1. – С. 55 – 59.
77. Одинцова, Д.В. Пневмония, связанная с ИВЛ (по результатам изучения историй болезни пациентов, умерших от инфаркта миокарда или острого нарушения мозгового кровообращения) / Д.В. Одинцова, А.Г. Малявин, О.В. Зайратьянц // Доктор. РУ. – 2016. – №2. – С. 48 – 51.
78. Орлова, О.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика внутрибольничной инфекции дыхательных путей среди пациентов отделения хирургической реанимации / О.А. Орлова, В.Г. Акимкин // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – №2 (69). – С. 73 – 79.
79. Орлова, О.А. Микробиологический мониторинг ИВЛ – ассоциированных инфекций дыхательных путей / О.А. Орлова, В.Г. Акимкин // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2015. – Т.20, № 1. – С. 8–13.
80. Особенности течения острого периода ишемического инсульта, осложненного нозокомиальной инфекцией / К.И. Агафонов, М.А. Трясунова, Е.Н. Алешина, Н.Н. Маслова и [др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2016. – Т. 9, вып. 6. – С.16–20.
81. Особенности этиологии и микробиологическая диагностика при нозокомиальной пневмонии у взрослых / С.А. Рачина, М.В. Сухорукова, А.А. Петров и [др.] // Практическая пульмонология. – 2017. – №4. – С. 45–51.
82. Оценка факторов риска развития пневмонии у пациентов с торакоабдоминальными травмами / Э.П. Сорокин, С.В. Пономарев, В.В. Иванова, Е.В. Шилева // Сибирское медицинское образование. – 2016. – №1. – С. 56–60.
83. Палковский, О.Л. Проблемы терапии нозокомиальной инфекции вызванной *Acinetobacter baumannii* (обзор литературы) / О.Л. Палковский, Л.И. Новогран, И.О. Полонская // Проблемы здоровья и экологии. – 2014. – С.26–30.

84. Перцева, Т.А. Лечение больных с нозокомиальной пневмонией / Т.А. Перцева, Р.А. Бонцевич // Украинский химиотерапевтический журнал. – 2002. – №3–4. – С. 11–15.
85. Перцева, Т.А. Опыт использования ципринола в лечении нозокомиальной пневмонии у пациентов отделений хирургического профиля / Т.А. Перцева, Р.А. Бонцевич // Украинский химиотерапевтический журнал. – 2003. – №1. – С.28–31.
86. Перцева, Т.О. Нозокомиальная пневмония / Т.О. Перцева // Украинский пульмонологический журнал. – 2002. – № 1. – С. 11–17.
87. Петров, В.И. Динамика оценки медицинской общественностью результатов фармакоэпидемиологических исследований в России / В.И. Петров // Медико-социальные аспекты отечественного здравоохранения. Лекции для практикующих врачей. – М., 2007. – 448 с.
88. Петров, В.И. Прикладная фармакоэкономика / В.И. Петров. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 336 с.
89. Пирадов, М.А. Пневмонии у больных с тяжелым инсультом / М.А. Пирадов, Ю.В. Рябинкина, Е.В. Гнедовская // Российский медицинский журнал. – 2008. – № 26. – С.1718.
90. Поляк, М.С. Микробиологический мониторинг и эпидемиологический анализ антибиотикорезистентности микроорганизмов с использованием компьютерной программы WHONET / М.С. Поляк, Е.Н. Колосовская и [др]. – СПб., 2005. – 72с.
91. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / под ред. Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск: МАКМАХ, 2007. – 464 с.
92. Пригорнев, В.Б. О перспективах построения формулярной системы в лечебно-профилактических учреждениях сельской местности / В.Б. Пригорнев, С.Ш. Сулейманов, В.Г. Дьяченко // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2000. – №1. – С. 106.

93. Протокол лечения нозокомиальной пневмонии: эффективность внедрения / Н.Д. Проценко, А.И. Ярошецкий, С.В. Яковлев, Б.Р. и [др.] // Болезни органов дыхания. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2005. – №1. – С. 11–13.
94. Протокол лечения нозокомиальной пневмонии: эффективность внедрения / Д.Н. Проценко, А.И. Ярошецкий, С.В. Яковлев и [др.] // Пульмонология. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2005. – Т. 7, №1. – С.11–13.
95. Проценко Д.Н. Нозокомиальная пневмония у больных в острый период тяжелой травмы : дисс. канд. мед. наук : 14.00.37 / Проценко Денис Николаевич. – М., 2003. – 127 с.
96. Реброва, О.Ю. Сравнение групп по количественным признакам / О.Ю. Реброва // Российский аллергологический журнал. – 2005. – 33. – С. 73–78.
97. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
- Режим доступа: <http://www.allbest.ru>.
98. Резистентность к антибиотикам грамотрицательных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ многопрофильных стационаров России / Г.К. Решедько, Е.Л. Рябкова, О.И. Кречикова и [др.] // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2008. – Т.10, № 2. – С. 163–179.
99. Результаты внедрения концепции инфекционной безопасности в ОРИТ нейрохирургического профиля / В.Б. Гончаров, В.А. Руднов, Г.В. Черкасов и [др.] // Интенсивная терапия. – 2007. – № 4. – С.3–7.
100. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реанимации и интенсивной терапии: пособие для врачей / Л.С.Страчунский, Г.К. Решодько, Е.Л. Рябкова, О.У.Стецюк. – Смоленск: Боргес, 2002. – 20 с.
101. Рекомендации по оптимизации антимикробной терапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными бактериями в отделениях реани-

- мации и интенсивной терапии: пособие для врачей. – Смоленск: ООО "Компания Боргес", 2002. – 20 с.
102. Респираторная поддержка в безопасном режиме при нозокомиальной пневмонии / В.В. Мороз, А.Н. Кузовлев, А.М. Голубев, В.В. Стец // Общая реаниматология. – 2015. – Т.11, №2. – С. 6–17.
103. Российская Федерация. Приказы Министерства здравоохранения РФ. Об утверждении отраслевого стандарта «Клинико-экономические исследования. Общие положения» (ОСТ 91500.14.0001-2002) : приказ Минздрава РФ от 27 мая 2002., №163. – М., 2002.
104. Российская Федерация. Приказы Министерства здравоохранения РФ. Об утверждении стандартов (протоколов) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких : приказ Минздрава РФ от 9 октября 1998 г., № 300. – М., 1998.
105. Руднов, В.А. Микробиологический мониторинг в практике учреждений здравоохранения // Consilium Medicum. Экстра выпуск. – 2002. – С. 3–5.
106. Руководство по инфекционному контролю в стационаре / под ред. Р. Венцеля, Т. Бревера, Ж-П. Бутцлера. – Смоленск: МАКМАХ, 2003. – 130 с.
107. Светличная, Ю.С. Распространение карбапенемустойчивых штаммов *A. baumannii* в многопрофильных стационарах Санкт–Петербурга / Ю.С. Светличная // Медицинский альманах. – 2015. – №5. – С. 102–105.
108. Сепсис в начале XXI века. Классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение. Патолого-анатомическая диагностика : практическое руководство. М.: Издательство НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. – 2004. – 130 с.
109. Сидоренко, И.А. Респираторная госпитальная инфекция при многодневной ИВЛ / И.А.Сидоренко, А.Ю. Лысова // Научный альманах. – 2017. – № 303(29). – С. 341–342.

110. Сидоренко, С.В. Исследования распространения антибиотикорезистентности: практическое значение для медицины / С.В. Сидоренко // Инфекции и антимикробная терапия. – 2002. – Т. 4, №2. – С. 38–41.
111. Сеникин, В.А. Проспективный мониторинг колонизации дыхательных путей как подход к профилактике нозокомиальной пневмонии, связанной с ИВЛ / В.А. Сеникин, В.Б. Белобородов // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2017. – Т. 22, №3. – С. 139–144.
112. Синопальников, А.И. Пневмонии / А.И. Синопальников // Российские медицинские вести. – 2004. – №1. – С. 4–16.
113. Синопальников, А.И. Левофлоксацин: роль и место в лечении инфекций нижних дыхательных путей // Клиническая медицина. – 2016. – № 94 (11). – С. 851 – 860.
114. Современное состояние и перспективы диагностики нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме / А.В. Прохоров, Ю.Ш. Халимов, С.В. Гайдук и [др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т. 14, №5. – С. 66 – 72.
115. Современные рекомендации по антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии в ОРИТ на основании многоцентрового мониторинга возбудителей и резистентности в лечебно - профилактических учреждениях России / М.П. Суворова, С.В. Яковлев, Е.Е. Басин и [др.] // Фарматека. – 2015. – № 14. – С. 46–50.
116. Соломенный, А.П. ПЦР–генотипирование госпитальных изолятов *Acinetobacter* / А.П. Соломенный, А.Ю. Максимов, Т.И. Мочалова // Журнал микробиологии, эпидемиологии, иммунологии. – 2004. – №6. – С.26–30.
117. Сравнительная клинико-экономическая оценка применения антибиотиков при лечении госпитальных пневмоний / А.С. Бекетов, С.В. Сидоренко, Р.М. Комаров, В.В. Писарев // Качественная клиническая практика. – 2002. – №4. – С. 1–11.

118. Стецюк, О.У. Современные принципы антибактериальной терапии тяжелых и жизнеугрожающих бактериальных инфекций / О.У. Стецюк, И.В. Андреева // Фарматека. – 2008. – № 4. – С. 12–17.
119. Страчунский, Л.С. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях / Л.С. Страчунский // Consilium Medicum. Экстра выпуск. – 2002. – Т.4, №4. – С.180. – 186.
120. Технология определения перспективы применения антимикробных препаратов при нозокомиальной пневмонии, вызванной *Pseudomonas aeruginosa* / С.Г. Фоминых, Т.Е. Перепичкина, Т.П. Рогова и [др.] // Лечащий врач. – 2016. – №10. – С. 20.
121. Управление здравоохранением: учебник / В.З. Кучеренко, А.И. Вялков, Л.Е. Сырцова, В.М. Алексеева; под ред. Кучеренко В.З. – М.: ТЕИС, 2001. – 448 с.
122. Управление качеством и эффективностью лекарственной помощи: учебно-методическое пособ. / С.Ш. Сулейманов, В.Г. Дьяченко, В.Б. Пригорнев и [др.]. – Хабаровск: Издательство краевого центра психического здоровья, 2000. – 299 с.
123. Фармакоэкономические исследования в здравоохранении / под ред. Гельцера Б.И.; Рос. акад. наук. Дальневосточ. отд-ние. Тихоокеан. ин-т биоорган. химии. – Владивосток : Дальнаука, 2002. – 270 с.
124. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств : (формуляр. система) / М-во здравоохранения и соц. развития Рос. Федерации, Рос. акад. мед. наук, Общерос. обществ. фонд "Здоровье человека" ; под ред. А. Г. Чучалина [и др.]. – [8-е изд., перераб. и доп.]. – М.: Эхо, 2007. – 1003 с.
125. Фесенко, О.В. Антимикробная терапия больных вентилятор – ассоциированной пневмонией / О.В. Фесенко // Медицинский совет. – 2016. – №15. – С. 46 –51.
126. Филатова Е.А., Клинические и морфофункциональные особенности бронхолегочной системы при хронических миелопролиферативных заболева-

- ниях : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.04/ Филатова Екатерина Александровна. – Благовещенск, 2014. – 24 с.
127. Формулярная система как основа контроля качества лекарственной помощи в лечебно-профилактических учреждениях: Методические рекомендации / С.Ш. Сулейманов, В.Г. Дьяченко, В.Б. Пригорнев, П.Г. Коробков. – Хабаровск : Издательский центр ДВГМУ, 2000. – 47с.
128. Хабалова, Н.Р. Анализ многолетней динамики регистрируемой заболеваемости внутрибольничными инфекциями в республике Северная Осетия – Алания / Н.Р. Хабалова // Инфекция и иммунитет. – 2013. – Т. 3, №1, С. 73 – 78.
129. Царев В.П. Госпитальные пневмонии / В.П. Царев, В.Л. Крыжановский // Лечебное дело: научно-практический терапевтический журнал. – 2012. – № 6 (28). – С. 27 – 38.
130. Цой, А.Н. Применение системы доказательной медицины в лечении бронхиальной астмы / А.Н. Цой, В.В. Архипов // Русский медицинский журнал. – 2001. – №1. – С. 4–8.
131. Частота выявления и антибиотико-резистентность грамотрицательных возбудителей в реанимации и кардиохирургическом отделениях краевой клинической больницы №1 г. Краснодара.
132. Чучалин, А.Г. Нозокомиальная пневмония у взрослых у взрослых. Национальные рекомендации / А.Г. Чучалин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2009. – Т.6, № 5. – С. 39– 59.
133. Чучалин, А.Г. Пневмония: актуальная проблема медицины XXI века / А.Г. Чучалин // Терапевтический архив. – 2016. – Т. 88, №3. - С. 4–12.
134. Шаталова, Е.В. Микробиологический мониторинг – важнейший компонент системы эпидемиологического надзора за нозокомиальными инфекциями / Е.В. Шаталова, О.В. Парахина, С.А. Охотникова // Российский медицинский журнал. – 2016. – Т. 22, № 5. – С. 247–249.

135. Штейнберг, Л.Л. Клинико-экономическая оценка применения карбапенемов (меропенем, имипенем, дорипенем) в лечении нозокомиальной пневмонии / Л.Л. Штейнберг, С.К. Зырянов, Ю.Б. Белоусов // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – №1. – С. 13–17.
136. Штейнберг, Л.Л. Клинико-экономическая оценка применения различных карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии : автореф. дис. канд. мед. наук. : 14.03.06 / Штейнберг Людмила Львовна. – М., 2014. – 24 с.
137. Штейнберг, Л.Л. Особенности применения карбапенемов в лечении нозокомиальной пневмонии / Л.Л. Штейнберг, А.А. Упницкий, Ю.Б. Белоусов // Лечебное дело. – 2014. – №1. – С. 27–32.
138. Щаханина, И.Л. Экономический анализ в практике санитарно-эпидемиологической службы / И.Л. Щаханина, Л.А. Осипова, О.И. Радута // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2001. – №3. – С. 58–60.
139. Экономика здравоохранения : учеб. пособие / под ред. И.М. Шеймана. – М.: ТЕИС, 2001. – 324 с.
140. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / М.В. Аксентьева, П.А. Воробьев, С.Г. Герасимов и [др.]. – М.: Издательство Ньюдиамед, 2000. – 79 с.
141. Эндобронхиальная микрогемодиализация при заболеваниях внутренних органов / Ю.С. Ландышев, В.В. Войцеховский, Н.А. Щербань и [др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С.6–11.
142. Эпидемиологические особенности внутрибольничных инфекций в отделениях хирургического профиля : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.30 / Шайхразиева Наталья Дмитриевна. – Нижний Новгород. – 2007. – 22 с.
143. Эпидемиологическое наблюдение: принципы организации и методы проведения: методические рекомендации / под ред. Л.П. Зуевой. – СПб., 2004. – 19 с.

144. Эпидемиология и профилактика септических инфекционных осложнений у больных отделений реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля / Г.М. Климова, В.М. Ключев, В.Г. Акимкин и [др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2006. – №3 (28). – С.33–37.
145. Эпидемиология резистентности грамотрицательных неферментирующих микроорганизмов – возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ и хирургических отделениях стационара / И.В. Крапивина, Е.В. Галеева, Н.С. Вешутова, Д.В. и [др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2016. – Т.51, № 7. – С. 9–14.
146. Этиология нозокомиальных пневмоний у онкологических больных, находившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии / И.Н. Феданков, С.Д. Митрохин, А.Ж. Хотев и [др.] // Курский научно – практический вестник «Человек и его здоровье». – 2013. – №2. – С. 84–89.
147. Ягудина, Р.И. Фармакоэкономический анализ стартовых эмпирических режимов антибактериальной терапии тяжелых нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, И.С. Крысанов // Русский медицинский журнал. Репринт. – 2007. – №5. – С.2–7.
148. Ягудина, Р.И. Фармакоэкономический анализ стартовых эмпирических режимов антибактериальной терапии тяжелых нозокомиальных инфекций в отделении реанимации и интенсивной терапии / Р.И. Ягудина, А.Ю. Куликов, И.С. Крысанов // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т. 14, №21. – С. 1505–1520.
149. Яковлев С.В. Значение цефепима в лечении госпитальной пневмонии / С.В. Яковлев, О.М. Ромашов, Д.Н. Проценко // Антибиотики и химиотерапия. – 2003. – Т. 48, № 7. – С. 3-4.
150. Яковлев, С.В. Время для переоценки места карбапенемов при нозокомиальных инфекциях / С.В. Яковлев // Русский медицинский журнал. – 2006. – Т.14, №5. – С. 376–380.

151. Яковлев, С.В. Модельные фармакоэкономические исследования в анти-микробной химиотерапии: методология проведения и необходимость учета дополнительных факторов / С.В. Яковлев, А.В. Рудакова // Клиническая фармакология и терапия. – 2004. – Т.13. – С. 27–31.
152. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator – associated pneumonia // *New Engl. J. Med.* 2006; 355 (25): 2619-2630.
153. Alberti C., Brun – Buisson, C., Burchardi H. [et. al.] Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicenter cohort study. *Intensive Care Med.* 2002; Feb. 28 (2) : 108–21.
154. American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2005; 171: 388-416.
155. Apostolopoulou E., Bakakos P., [et. al.] Incidence and Risk Factors for Ventilator – Associated Pneumonia in 4 Multidisciplinary Intensive Care Unit in Athens, Greece. *RESPIRATORY CARE.* July 2003; 48 (7): 681 – 688.
156. Bahador A., Farshadzadeh, Z., Raoofian R., Mokhtaran M., Pourakbar B., Pourhajbagher M. Association of virulence gene expression with colistin-resistance in *Acinetobacter baumannii*: analysis of genotype, antimicrobial susceptibility, and biofilm formation. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.* 2018 Jun 1; 17 (1):24.
157. Bann, M., Johnson, M., [et. al.] Corticosteroids Improve Outcomes in Community – Acquired Pneumonia. *Ann Intern Med.* 2015; 163 (7): 519–528.
158. Barlow, G. Nathwani, D., Williams, F., Ogston, S., Winter, J., Jones M. [et. al] Reducing door – and – antibiotic time in community – acquired pneumonia: Controlled before – and after evaluation and cost – effectiveness analysis. *Thorax.* 2007; 62 (1):. 67 – 74.
159. Bartler J.G., Dowell S.F., Mandell L.A. [et. al.] Practice Guidelines for the Management of Community – Acquired Pneumonia in Adults. Guidelines from the

- Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2001; 31: 347–372.
160. Bercault N., Boulain T. Mortality rate attributable to ventilator-associated nosocomial pneumonia in an adult intensive care unit: a prospective case-control study. *Crit Care Med*. 2001 Dec; 29(12): 2303–9.
 161. Bhadade R, Harde M., de Souza R., More A., Bharmal R. Emerging trends of nosocomial pneumonia in intensive care unit of a tertiary care public teaching hospital in Western India. *Ann Afr Med*. 2017 Jul. Sep; 16(3):107– 113.
 162. Bone R. C., Balk R. A., Cerra F.B. et.al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine, 2009.
 163. Bregeon F., Ciais V., Carret V. [et. al.] Is ventilator – associated pneumonia an independent risk factor. *Anesthesiology*. 2001 Apr; 94(4): 554–60.
 164. Busl, K. Nosocomial Infections in the Neurointensive Care Unit. *Neurol Clin*. 2017 Nov; 35(4): 785 – 807.
 165. Carballo N., De Antonio – Cusco M. [et. al.] Community – acquired pneumonia caused by Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* in critical patients: systematic review. *Farmacía Hospitalaria*. 2017; 41(2): 187 –203.
 166. Carlet J., Ben Ali A., Chalfine A. Epidemiology and control of antibiotic resistance in the intensive care unit. *Curr. Opin. Infect*. 2004; 17: 309–316.
 167. Castanheira M., Jones R.N., Livermone D.M. Antimicrobial activities of doripenem and other carbapenems against *Pseudomonas aeruginosa*, other nonfermentative bacilli, and *Aeromonas* spp. *J. Diagn. Microbiol. Infect. Dis*. 2009; 63(4):426–433.
 168. Castillo L. Sumalapao D., Pascual J. Risk factor for pneumonia in acute stroke patients admitted to the Emergency Department of a Tertiary Government

- Hospital. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*. 2017; 7(8): 855.
169. Chastre J., Wunderink R., Prokocimer P., Lee M. [et. al.] Efficacy and safety of intravenous infusion of doripenem versus imipenem in ventilator – associated pneumonia: a multicenter, randomized study. *Crit Care Med*. 2008; 36(4): 1089 – 96.
 170. Choudhuri A., Chakravarty M., Uppal R. Epidemiology and characteristics of nosocomial infections in critically ill patients in a tertiary care Intensive Care Unit of Northern India. *Saudi J Anaesth*. 2017 Oct – Dec; 11(4):402-407.
 171. Chukwu O.O., Chukwuedo A.A., [et. al.]Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* infections in dogs in jos, Nigeria. *ASIAN JOURNAL*. 2013; 4(04): 026–029.
 172. Cilloniz C., Martin – Loeches, I. [et. al.]Microbial Etiology of Pneumonia: Epidemiology, Diagnosis and Resistance Patterns. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17: 2120.
 173. Clinical and laboratory standard institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Sixteenth informational supplement / CLSI document M 100-S 16. Clinical and laboratory standard institute, 940 West Valley Road, Suite 1400. Wayne, Pennsylvania. 2006. 19087 – 1898 USA.
 174. Cosgrove S.E., Sakoulas G., Perencevich E.N. [et. al.] Comparison of mortality associated with methicillin-resistant and methicillin – susceptible *Staphylococcus aureus* bacteria: a meta-analysis. *Clin. Infect. Dis*. 2003; 36:53–59.
 175. Dalhoff K., Andress S., Deja S., et. al. Epidemiology, Diagnosis and Treatment of Adult Patients with Nosocomial Pneumonia – Update 2017 – S3 Guideline of the German Society for Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, the German Society for Hygiene and Microbiology, the German Respiratory Society and Paul – Ehrlich – Society for Chemotherapy, the German Radiological Society and the Society for Virology. 2018; 72(1): 15–63.

176. David M. Livermone Bacterial Resistance: Origins, Epidemiology, and Impact. *Clinical Infections Diseases*. 2003.
177. David R Park Antimicrobial Treatment of Ventilator – Associated Pneumonia. *Respiratory Care*. 2005; 50(7): 932–955.
178. Del Mar Tomas M., Cartelle M., Pertega, S. et.al. Hospital outbreak caused by a carbapenem-resistant strain of *Acinetobacterbaumannii*; patient prognosis and risk-factor for colonisations and infection. *Clin. Microbiol, Infect.* 2005; 11: 540–546.
179. Dellinger R.P., Carlet J.M., Masur H. [et. al.] Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock // *Crit. Care Med.* 2012; 32: 858–873.
180. Dhainaut J.F., LaRosa S. [et. al.] The clinical evaluation committee in a large multicenter phase 3 trial of drotrecoginalfa in patients with severe sepsis : role, methodology, and results. *Crit. Care Med.* 2003; 31: 2291–2301.
181. Dragana Orlovic, Raymond A. Smego Emerging Community – Acquired Methicillin – Resistant *Staphylococcus aureus* Pneumonia. *Int. J. of Collaborative Research on Internal Medicine and Public Health*. 2009; 1(2): 73–82.
182. Dodek P., Keenan S., Cook D. [et. al.] Evidence-based clinical practice guideline for the preventions of ventilator-associated pneumonia. *Ann intern Med.* 2004 Aug 17; 141 (4): 305–13.
183. Eagye J., Kuti L., [et. al.] Pharmacodynamic Comparison of the Carbapenems Against *E. coli* and *Klebsiella* spp. Containing Extended spectrum β – lactamases. *American Journal of Infectious Diseases*. 2005; 1(3): 149 – 155.
184. Empaire Gd., Perez F., Ruiz, Y. Diaz C. Multicenter prospective study on device –associated infection rates and bacterial resistance in intensive care units of Venezuela: international nosocomial infection control consortium (INICC) findings. *International Health*. 2017; 9(1):44–49.

185. Feng W., Sun F., Wang Q., Qiu X . Epidemiology and resistance characteristics of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from the respiratory department of a hospital in China. *Journal of Global antimicrobial resistance*. 2017; 8:142–147.
186. Fritsche T.R., Stilwell M.G., Jones R.N. Antimicrobial activity of doripenem (S – 4661): a global surveillance report (2003). *Clin Microbio Infect*. 2005; 11(12): 974– 984.
187. Fulminant Community – Acquired *Acinetobacter baumannii* Pneumonia as a Distinct Clinical Syndrome. 2009; 129: 102–109.
188. Fushtey I.M., Savchenko O. A. [et. al.]Diagnostics and Treatment fails of Community – Acquired pneumonia in Hospital. *World of medicine and biology*. 2015; 1 (48).
189. Garnacho-Montero J., Garcia – Garmendia, J.L., Barrero – Almodovar A. [et. al.]Impact of adequate empirical antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis. *Crit. Care Med*. 2003; 31: 2742– 2751.
190. Gastmeier P., Geffers C., Sohr D. [et.al.] Five years working with the German nosocomial infection surveillance system. *Am J Infect Control*. 2003 Aug; 31(5): 316–21.
191. Gaynes R., Edwards J.R.; National Nosocomial Infections Surveillance. Overview of nosocomial infections caused by gram-negative bacilli. *Clin. Infect. Dis*. 2005; 41: 848–854.
192. Giamarellou H.J. Prescribing guidelines for sever *Pseudomonas* infections. *Antimicrob. Chemother*. 2002; 49: 229-233.
193. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(4): 388–416.
194. Harbarth S., Ferriere K., Hugonnet S. [et. al.] Epidemiology and prognostic determinants of bloods tream infection sinsurgical intensive care. *Arch. Surg*. 2002. 137: 1353–1359.

195. Harbarth S., Garbino J., [et. al.] Antimicrobial Therapy for Sepsis: How Does it affect Survival. *Am J Med.* 2004; 11(1): 15–16.
196. Harbarth S., Garbino J.K., Pugin J. [et.al.] In appropriate initial antimicrobial therapy and its effects on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis. *Am. J. Med.* 2003; 115: 529–535.
197. Hunter J., Annadurai S. and Rothwell M. Diagnosis, management and prevention of ventilator-associated pneumonia in the UK. *Eur J Anesthesiol.* 2007; 24(11): 971 – 7.
198. Ibrahim E.H., Ward S., Sherman G. [et.al.] Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator – associated pneumonia. *Crit. Care Med.* 2001; 29: 1109–1115.
199. Jan Muhammad Shaikh, Bikha Ram Devrajani, [et.al.] Frequency, pattern and etiology of nosocomial infection in intensive care unit: an experience at a tertiary care hospital. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2008; 20(4): 37–40.
200. Javier E., Valls V. Guide to infection control in the hospital. 2018 January: 9.
201. Jones R.N., Sader H.S., Beach ML. Contemporary in vitro spectrum of activity summary for antimicrobial agents tested against 18569 strains non – fermentative gram - negative bacilli isolated in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program (1997-2001). *Inf. J. Antemicrob. Agents.* 2003; 22: 551–556.
202. Joseph J., Rodvold K.A. The role of carbapenems in the treatment of severe nosocomial respiratory. *Expert Opin. Pharmacother.* 2008; 9(4): 561–575.
203. Kalil A.C., Metersky M.L., Klompas M. [et.al.] Management of Adults With Hospital – acquired and Ventilator – associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and American Thoracic Society. *Clin Infect Dis.* 2016 Sep 1; 63(5).
204. Klompas M. Potential Strategies to Prevent Ventilator – associated Events. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Dec 15; 192(12):1420-30.
205. Klompas M. What is new in the prevention of nosocomial pneumonia in the ICU. 2017 Oct; 23(5):378–384.

206. Klompas N. Hospital – Acquired Pneumonia in Non ventilated Patients: The Next Frontier. *Search Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2016; 37(2): 825–826.
207. Kollef M. H. Appropriate Empiric Antimicrobial Therapy of Nosocomial Pneumonia: The Role of the Carbapenems. *J. Respir. Care*. 2004; 49 (12): 1530–1541.
208. Kollef M.H. Gram-negative bacterial resistance: evolving patterns and treatment paradigms. *Clin. Infect. Dis*. 2005; 40 (2): S85 – S88.
209. Kollef M.H., Micek S.T., Strategies to prevent antimicrobial resistance in the intensive care unit. *Crit. Care Med*. 2005; 33: 1845–1853.
210. Kollef M.N., Micek S.T. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a new community-acquired pathogen. *Curr. Opin. Infect. Dis*. 2006; 19: 161–168.
211. Lerma A., Alvarez, B., et.al. Empiric broad – spectrum antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in the intensive care unit: a prospective observational study. *Crit Care Med*. 2006; 10(3): 78.
212. Leung W.S., Chu C.M., Tsang K.Y. et.al. Fulminant community-acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia as a distinct clinical syndrome. *Chest*. 2006; 129:102–109.
213. Liu W, Liang Y. Increased expression of TIM – 1 predicts the progression of pneumonia in pediatric patients. *Int J Clin Med*. 2018; 11 (5): 4875–4882.
214. Livermore D.M. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact. *Clin. Infect. Dis*. 2003; 36 (1): S11– S23.
215. Maheshwari V.D., Prakhar Garg. Incidence of Hospital Acquired: Ventilator Associated Pneumonia. *Journal of Dental and Medical Sciences*. 2015; 14: 54–55.
216. Mandell A., Wunderink, G. [et.al.] Infectious Diseases Society of America / American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community – Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 44: 27 – 72.

217. Masterion R.G., Kuti J.L., Turner P.J., Nicolau D.P. The OPTAMA programme : utilizing MYSTIC (2002) to predict critical pharmacodynamics target attainment against nosocomial pathogens in Europe. *J. Antimicrob. Chemother.* 2005; 55: 71–77.
218. Masterton R.G., Galloway A., French G. [et.al.] Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemoter.* 2008 Jul; 62(1): 5 – 34.
219. Mendoza K., Antimicrobial therapy of hospital pneumonia.// *US Pharm.* – 2016; 41(7): HS 11 – HS 15.
220. Metka Zaletel, Marcel Kralj Methodological guidelines and recommendations for efficient and rational governance of patient registries. Authors and National Institute of Public Health, Slovenia. 2015.
221. Micek S.T., Lloyd A.E., Ritchie D.J. [et.al.] *Pseudomonas aeruginosa* bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 1306 –1311.
222. Michael B., Rothberg, MD., Haessler, S., Lagu Lindenauer K. Outcomes of Patients with Healthcare-associated Pneumonia: Worse disease or sicker patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014 Oct; 35(0 3): S107 – S115.
223. Mohammad Hamdan. Linezolid versus Vancomycin for the treatment of Methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* in Healthcare – Associated pneumonia at Tertiary Care Hospital. *Advances in Infectious Diseases.* 2017; 7: 11 – 18.
224. Montravers P., Harpan, A., Guivarch, E. Current and Future Considerations for the Treatment of Hospital-Acquired Pneumonia. *Adv Ther.* 2016; 33: 151–166.
225. Montravers P., Veber B., Aubover C. [et.al.] Diagnostic and therapeutic management of nosocomial pneumonia in surgical patients: results of the Eole study. *Crit Care Med.* 2002 Feb; 30 (2): 368 – 75.

226. Movlanova S. Intergrated immunotherapy when nosocomial pneumonia in infants. *European science review*. 2016; 73 –74.
227. Najafian B., Torkaman M., Shahverd E., Noroozian R. The Main Causes of Bacterial Colonization in Endotracheal Tubes and Tracheal Secretions in Neonates Admitted to the Neonatal Intensive Care Unit. *Tanaffos*. 2017 Jun; 16(4): 277–282.
228. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004; 32: 470 – 85.
229. Neuhauser M.M., Weinatei R.A., Rydman R. [et.al.] Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care unit: implications for fluoroquinolone use // *JAMA*. – 2003. – 289. – 885 – 888.
230. Nguyen MT., Nguyen D. Investigation on hospital – acquired pneumonia and the association between hospital – acquired pneumonia and comorbidity at the Department of General Internal Medicine, University Medical Center Hochiminh City. *Mahidol Univ J Pharm Sci*. 2015; 42 (4), 195 – 202.
231. Nicek S.T., Isakow W., Ahannon W., Kollef M.H. Oredictors of hospital mortality for patients with severe sepsis treated with Drotrecoginalfa. *Pharmacotherapy*. 2005; 25: 26–34.
232. Nicholas O., Rhodes N., Lopez J., Jett R., Scheetz. Carbapenems versus alternative β -lactams for the treatment of nosocomial pneumonia: A systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents*. 2018 Apr 14; pii S0924–8579(18): 30113 – 4.
233. Niederman M.S., Craven D.E. [et.al.] America Thoracic Society and the Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-adults with hospital – acquierd, ventilator associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am. J. Respir. Ctiv. Care Med*. 2005; 171: 388 – 416.

234. Odsbu I., Khedkar S., [et.al.] High Proportions of Multidrug – Resistant *Acinetobacter* spp. Isolates in a district in Western India: A Four – Year Antibiotic Susceptibility Study of Clinical Isolates. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018; 15(1): 153.
235. Patanwala A.E., Erstad B.L., Nix D.E. Cost – effectiveness of linezolid and vancomycin in the treatment of surgical site infections A.E. Patanwala. *Curr. Med.Res. Opin*. 2007; 23(1):185–93.
236. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test. NCCLS. 2002; 1: 22 .
237. Phillip R., Dellinger M.D., [et.al.] Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013; 41(2): 580 – 637.
238. Que Y., Lazar H., Wolff M., François B., Laterre P. [et.al.] Assessment of panobacumab as adjunctive immunotherapy for the treatment of nosocomial *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2014; 5.
239. Ranzani T., Prina E. Torres A. Nosocomial pneumonia in the intensive care unit: how should treatment failure be predicted. Rev Bras Ter Intensiva. 2014 Jul – Sep; 26(3): 208–211.
240. Rashmi S., Kumar B., [et.al.] Ventilator Associated Pneumonia// International Journal of Science and Research (IJSR). 2015; 4: 594 – 601.
241. Rello J Importance of appropriate initial antibiotic therapy and de – escalation in the treatment of nosocomial pneumonia. *Eur Respir Rev*.2007; 16(103): 33 – 39.
242. Rello J., Daniel A., Ollendorf A., [et.al.] Epidemiology and Outcomes of Ventilator – Associated Pneumonia in a Large US Database. *CHEST*. 2002; 122: 6
243. Rello J., Ollendorf, D.A., Oster, G. [et.al.] Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US data base. *Chest*. 2002; 122: 2115 – 2121.
244. Richard G., Wunderink M. D., Watere G. Community – Acquired Pneumonia. *The New England Journal of Medicine*. 2014 February 9; 543 – 551.

245. Richard J., Cont, G., Boucherie M. [et.al.] VAPWAY project: A European audit of VAP prevention practices. *Intensive Care Med.* 2008; 34 (Suppl 1): 36.
246. Richard R., Watkins MD., [et.al.] Diagnosis and Management of Community – Acquired Pneumonia in Adualt . *Am Fam Physician.* 2011 Jun 1; 83 (11): 1299 – 1306.
247. Rit K., Chakraborty, B. Saha R., Majumder U. Ventilator associated pneumonia in a tertiary care hospital in India: Incedence, etiology, risk factors, role of multdrug resistant pathogens. *International Journal of Medicine and Public Health.* 2014; 4 (1): 51–56.
248. Robert C., Hyzy M.D. The 2016 Guidelines for Hospital-acquired and Ventilator- associated Pneumonia. A Selection Correction? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2016; 194 (6):15.
249. Rossolini G. M., Mantengoli E. Treatment and control of severe infections caused by multiresistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Microb and Inf.* 2005 July; 11(4):17–32.
250. Ruppe E., Cherkaoui A., Lazarevic V. [et.al.] Establishing Genotype – to – Phenotype Relationships in Bacteria Causing Hospital – Acquired Pneumonia: A Prelude to the Application of Clinical Metagenomics. *Antibiotics.* 2017; 6 (4): 30.
251. Sagasri F. M. Reducing the Uncertainty of the Empirical Treatment of Hospital Acquired (HAP) and Ventilator Associated Pneumonia (VAP) against MSSA/MRSA isFeasible. *Pharmacology and Taxicology.* 2017; p.28–30.
252. Samir T., Yassin A., Bhowmick T. Recommendations From the 2016 Guidelines for the Management of Adults With Hospital – Acquired or Ventilator – Associated Pneumonia. *Pharmacy and Therapeutics.* 2017; 42(12): 767–772.
253. Samsa G.P., Matchar D.B., Harnett J., Wilson J., Samsa G.P. A cost-minimization analysis comparing azithromycin-based and levofloxacin-based protocols for the treatment of patients hospitalized with community-acquired pneumonia: results from the CAP-IN trial. *Chest.* 2005; 128 (5):3246 – 3254.

254. Samur T., Kumar M.D. Recommendations From the 2016 Guidelines for the Management of Adult With Hospital – Acquired or Ventilator – Associated Pneumonia. *P.T.* 2017; 42(12): 767 – 772.
255. Scott T., Micek [et.al.] Before – after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med.* 2006; 34(11): 2707 – 2713.
256. See I., Chang J., Gualandi, N. Clinical Correlates of Surveillance Events Detected by National Healthcare Safety Network Pneumonia and Lower Respiratory Infection Definitions – Pennsylvania, 2011 – 2012. *Search Infection Control & Hospital Epidemiology.* 2016; 37(4): 818 – 824.
257. Shaaban L., Metwally M. On improving assessment of in hospital mortality and ICU admission in community – acquired pneumonia patients using the eCURB. *Egyptian Journal of Chest Disease and Tuberculosis.* 2012; 61(3): 3–7.
258. Shawn R. Lockhart., Murray A. Abramson., Susan E. Beekmann. et.al. Antimicrobial Resistance among Gram- Negative Bacilli Causing Infections in Intensive Care Unit Patients in the United States between 1993 and 2004. *Journal of Clinical Microbiology.* 2007; 45(10):3352– 3359.
259. Shorr A.F., Kollef M.H., Ventilator-associated pneumonia: in sights from recent clinical trials. *Chest.* 2005; 128 (5. Suppl 2):583S – 591S.
260. Solomon G., Editor M. P. H. Community – Acquired Pneumonia. *The New England Journal of Medicine.* 2014; 9: 543–551
261. Soo Hoo, G.W., Wen E., Nguyen T.V. [et. al.] Impact of clinical guidelines in the management of severe hospital-acquired pneumonia. *Chest.* 2005; 128(4): 2778 – 87.
262. Spalding M., Cripps M., Minshall Ventilator-Associated Pneumonia: New Definitions. *Crit Care Clin.* 2017 Apr; 33(2):277–292.
263. Stephens J.M., Gao X. [et. al.] Economic burden of inpatient and outpatient antibiotic treatment for methicillinin – resistant *Staphylococcus aureus* complicated

- skin and soft – tissue infections: a comparison of linezolid, vancomycin, and daptomycin. *Clinico Economics and Outcomes Research*. 2013; 5:447–457.
264. Sussan E. Coffin., Mishael Klompas., David Classenet. [et. al.] Strategies to Prevent Ventilator – Associated Pneumonia in Acute Care Hospital. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2011; 29 (1).
265. Sviatlitkaya V. I., Kanus I.I. Intensive care of patients with severe community – acquired viral and bacterial pneumonia. *Crit Care*. 2017; 4(21):19.
266. Thomas R. A., Irhan D., Verma BS. Co – Morbidities in Hospital Acquired Pneumonia and Ventilator Associated Pneumonia. *Sch. J. App. Sci*. 2017; 5 (8B): 3065 – 3067.
267. Torres A., Ewig S., Lode H. [et. al.] Defining, treating and hospital acquired pneumonia: European perspective. *Intensive Care Med*. 2009; 35: 9 – 29.
268. Torres A., Ferrer M. Treatment Guidelines and Outcomes of Hospital – Acquired and Ventilator – Associated Pneumonia. *Clinical Infectious Diseases*. 2010; 51(1): 48–53.
269. Torres A., Niederman M., Chaster J. International ERS / ESICM / ESCMID / ALAT guidelines for the management of hospital – acquired pneumonia and ventilator – associated pneumonia. *Eur Respir*. 2017; 50.
270. Uvizl R., Kolar M., Herkel N., Vobrova M. Possibilities for modifying risk factor for the development of hospital – acquired pneumonia in intensive care patients: results of a retrospective, observational study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2017; 161(3): 303–309.
271. Vidal A., Santos L. Comorbidities impact on the prognosis of severe acute community-acquired pneumonia. *Porto Biomedical Journal*. 2017; 2(6): 265–272.
272. Vincent J.L., European Prevalence of infection in intensive Care. EPICII study. 28th ISICEM. 2008.
273. WHO Global Strategy for Containment of Antimicrobial Resistance. – World Health Organization. 2001.

274. Wilhelm Donna M. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Seventeenth Informational Supplement. 2007; 27(1).
275. Wong D., Nielsen T.B., Luna B. [et. al.] Clinical and pathophysiological overview of Acinetobacter infections: a century of Challenges. Clinical microbiology reviews. 2017; 30(1): 409–447.
276. Yoon Jung, Sung Heon Song. A case of fulminant community– acquired *Acinetobacter baumannii* pneumonia in Korea. The Korean Journal Medicine. 2013; 28(4): 486–490.
277. Zaoutis T.E., Goyal M., Chu J.H. [et. al.] Risk factorfor and outcomes of blood stream infection caused by extended-spectrum betalactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiellas peciesin* children. Pediatrics. 2005; 115: 942 – 949.
278. Zhu J., Zhang X, Shi G. Atrial fibrillation is an independent risk factor for hospital – acquired pneumonia. PLOS ONE. 2015; 10 (7): 01311782.
279. Zumar K., Rashid S. Frequency of hospital acquired pneumonia and its microbiological etiology in medical intensive care unit. World Journal of pharmaceutical. 2018; 4(2): 179–182.