

Диагностика и антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии у взрослых: от рекомендаций к реальной практике

С.А. Рачина^{✉1}, Л.В. Фебина^{2,3}, М.В. Сухорукова⁴, И.Н. Сычев^{2,3}, Е.С. Ларин⁵, А.А. Алхлавов¹

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.С. Юдина» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

⁴ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия;

⁵ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия

Аннотация

Нозокомиальная пневмония (НП) представляет собой инфекцию, связанную с оказанием медицинской помощи, которая характеризуется значительными последствиями для пациента и системы здравоохранения. Эффективность лечения в значительной степени зависит от своевременности и адекватности режима антибактериальной терапии. Рост устойчивости грамотрицательных возбудителей НП к антибиотикам повышает риск назначения неадекватной эмпирической терапии, что ухудшает результаты лечения пациентов. Выявление факторов риска инфицирования микроорганизмами с множественной лекарственной устойчивостью, тщательный локальный микробиологический мониторинг с детекцией механизмов устойчивости, реализация стратегии контроля антимикробной терапии и применение рациональных комбинаций антибактериальных препаратов имеют огромное значение. Кроме того, необходимо понимать важность использования новых препаратов с активностью в отношении карбапенеморезистентных штаммов, в том числе цефтазидима/авибактама. В обзоре изложены современные данные об этиологии НП, особенности диагностики и принципы антибактериальной терапии НП.

Ключевые слова: нозокомиальная пневмония, пневмония, ассоциированная с искусственной вентиляцией легких, антибиотики, микробиологическая диагностика

Для цитирования: Рачина С.А., Фебина Л.В., Сухорукова М.В., Сычев И.Н., Ларин Е.С., Алхлавов А.А. Диагностика и антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии у взрослых: от рекомендаций к реальной практике. Терапевтический архив. 2023;95(11):996–1003. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202467

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Diagnosis and antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in adults: from recommendations to real practice. A review

Svetlana A. Rachina^{✉1}, Ludmila V. Fedina^{2,3}, Marina V. Sukhorukova⁴, Igor N. Sychev^{2,3}, Egor S. Larin⁵, Abdulbari A. Alkhlovov¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Yudin City Clinical Hospital, Moscow, Russia;

³Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

⁴Burdenko National Medical Research Center for Neurosurgery, Moscow, Russia;

⁵Hospital for War Veterans №3, Moscow, Russia

Abstract

Nosocomial pneumonia is a healthcare-associated infection with significant consequences for the patient and the healthcare system. The efficacy of treatment significantly depends on the timeliness and adequacy of the antibiotic therapy regimen. The growth of resistance of gram-negative pathogens of nosocomial pneumonia to antimicrobial agents increases the risk of prescribing inadequate empirical therapy, which worsens the results of patient treatment. Identification of risk factors for infection with multidrug-resistant microorganisms, careful local microbiological monitoring with detection of resistance mechanisms, implementation of antimicrobial therapy control strategy and use of rational combinations of antibacterial drugs are of great importance. In addition, the importance of using new drugs with activity against carbapenem-resistant strains, including ceftazidime/avibactam, must be understood. This review outlines the current data on the etiology, features of diagnosis and antibacterial therapy of nosocomial pneumonia.

Keywords: nosocomial pneumonia, ventilator-associated pneumonia, antibiotics, microbiological diagnosis

For citation: Rachina SA, Fedina LV, Sukhorukova MV, Sychev IN, Larin ES, Alkhlovov AA. Diagnosis and antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in adults: from recommendations to real practice. A review. *Terapevticheskii Arkhiv* (Ter. Arkh.). 2023;95(11):996–1003. DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202467

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Рачина Светлана Александровна** – проф. РАН, д-р мед. наук, зав. каф. госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: Svetlana.Rachina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

✉ **Svetlana A. Rachina**. E-mail: Svetlana.Rachina@antibiotic.ru; ORCID: 0000-0002-3329-7846

Фебина Людмила Владимировна – врач – клинический фармаколог ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», аспирант каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-6417-9535

Ludmila V. Fedina. ORCID: 0000-0002-6417-9535

Эпидемиология и социально-экономическое бремя нозокомиальной пневмонии

Нозокомиальная пневмония (НП), в том числе ассоциированная с искусственной вентиляцией легких (НПИВЛ), остается важной причиной заболеваемости и смертности в мире, несмотря на совершенствование профилактических стратегий и антибактериальной терапии (АБТ) [1]. Заболеваемость НП колеблется от 5 до 20 случаев на 1 тыс. госпитализаций [2]. При этом НП примерно в 10 раз чаще развивается у пациентов, находящихся на ИВЛ [3]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что частота НПИВЛ варьируется от 2 до 16 эпизодов на 1 тыс. дней ИВЛ [4, 5].

Клинические и экономические последствия НП весьма существенны. По результатам исследований, развитие данного осложнения у госпитализированных пациентов связано с более длительным пребыванием в стационаре и ростом затрат на лечение [1, 6]. В двух исследованиях установлено, что присоединение НПИВЛ приводит к увеличению продолжительности ИВЛ на 7,6–11,5 дня и сроков пребывания в стационаре – на 11,5–13,1 дня по сравнению с группой контроля. При этом дополнительные затраты оцениваются в 40 тыс. дол. США на один эпизод НПИВЛ [7, 8].

Летальность при НП также остается высокой [6]. Следует отметить, что на исход лечения помимо особенностей самого пациента оказывают влияние различные факторы – сроки развития данного осложнения, возбудитель НП, своевременность и адекватность назначенного лечения [8, 9].

Структура возбудителей НП и проблемы антибиотикорезистентности

НП может быть вызвана различными возбудителями, что определяется многими факторами – сроки пребывания пациента в лечебном учреждении, тип стационара, госпитализация в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), политика применения антибиотиков (АБ) и др.

Структура микроорганизмов, выделенных у пациентов с НП нижних дыхательных путей из респираторных образцов в Российской Федерации, представлена на рис. 1 [10]. Эти данные и ряд других исследований свидетельствуют о том, что наиболее частыми возбудителями НП в РФ являются бактерии порядка *Enterobacterales* – *Klebsiella pneumoniae* и др., *Acinetobacter* spp. и *Pseudomonas aeruginosa* [10–12]. Реже встречаются *Stenotrophomonas maltophilia* и грамположительные бактерии, преимущественно *Staphylococcus aureus*. НП может также носить полимикробный характер, а у отдельных категорий пациентов – вызываться *Pneumocystis jirovecii*, *Legionella pneumophila*, *Burkholderia cepacia complex* и микромицетами [11].

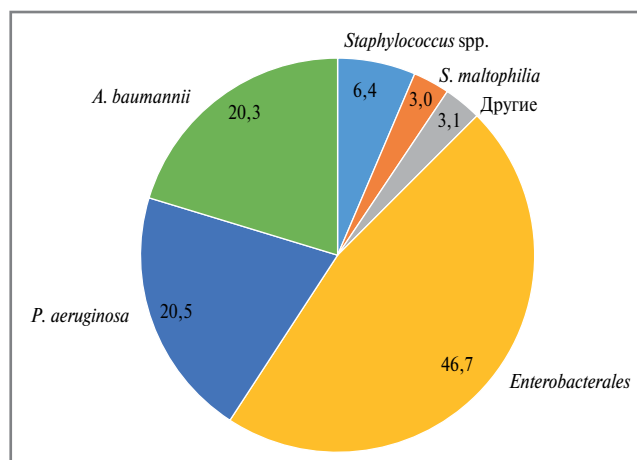


Рис. 1. Частота выделения различных возбудителей НП в многопрофильных стационарах РФ в 2019–2021 гг. по данным карты антибиотикорезистентности ($n=3970$), % [10].

Fig. 1. Frequency of isolation of different pathogens of nosocomial pneumonia in multidisciplinary hospitals of the Russian Federation in 2019–2021 according to the data of the antibiotic resistance map ($n=3970$), % [10].

Рост удельного веса грамотрицательных бактерий (ГОВ) при сокращении доли грамположительных при НП является мировой тенденцией. Она ассоциируется с широким распространением изолятов с множественной лекарственной устойчивостью, что, учитывая ограниченную доступность новых препаратов в РФ, сокращает возможности адекватной эмпирической АБТ всех нозокомиальных инфекций (НИ), включая НП.

В последнее десятилетие глобальное распространение получили устойчивые к карбапенемам представители порядка *Enterobacterales*, экстремально- и панрезистентные *A. baumannii* и *P. aeruginosa* [13].

Наиболее актуальным представителем энтеробактерий при НП в РФ является *K. pneumoniae*, с которой ассоциируется 1/3 всех эпизодов заболевания с установленной этиологией. Основная опасность циркулирующих госпитальных изолятов заключается в наличии приобретенной устойчивости к большинству доступных на сегодняшний день АБ (табл. 1). Наиболее высокую активность против *K. pneumoniae* в РФ сохраняют полимиксины и цефтазидим/авибактам. Новая серьезная проблема – появление гипervирulentных полирезистентных изолятов *K. pneumoniae* [14, 15].

A. baumannii занимает 2–3-е место в этиологической структуре НП и является одним из ведущих возбудителей

Информация об авторах / Information about the authors

Сухорукова Марина Витальевна – канд. мед. наук, врач-бактериолог ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: 0000-0002-1168-2356

Сычев Игорь Николаевич – канд. мед. наук, зав. отд.-нием клинической фармакологии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», доц. каф. клинической фармакологии и терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0002-2970-3442

Ларин Егор Сергеевич – зам. глав. врача по анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ «Госпиталь для ветеранов войн №3». ORCID: 0000-0002-7450-6317

Алхлавов Абдулбари Атаевич – ординатор каф. госпитальной терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0009-0001-3685-4775

Marina V. Sukhorukova. ORCID: 0000-0002-1168-2356

Igor N. Sychev. ORCID: 0000-0002-2970-3442

Egor S. Larin. ORCID: 0000-0002-7450-6317

Abdulbari A. Alkhlovov. ORCID: 0009-0001-3685-4775

Таблица 1. Чувствительность к АБ нозокомиальных изолятов *K. pneumoniae*, выделенных в различных регионах РФ в 2019–2021 гг. (n=3061)* [10]

Table 1. Susceptibility to antibiotics of nosocomial isolates of *K. pneumoniae* isolated in different regions of the Russian Federation in 2019–2021 (n=3061)* [10]

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

Примечание. Здесь и далее в табл. 2, 3: Ч – чувствительные при стандартном режиме дозирования, У – чувствительные при увеличенной экспозиции, Р – резистентные; *критерии EUCAST, версия 11.0, 2021 г.

НПИВЛ в ОРИТ. Для *A. baumannii* в целом характерна природная резистентность ко многим классам АБ, а с 2010-х годов отмечается быстрое и повсеместное распространение изолятов с приобретенной устойчивостью к карбапенемам [16]. Против *A. baumannii* из зарегистрированных в РФ препаратов предсказуемо высокую активность *in vitro* демонстрируют только полимиксины (табл. 2).

P. aeruginosa – не менее актуальный возбудитель НИ, особенно часто встречающийся у больных, многократно или длительно получавших АБ и/или системные глюкокортикостероиды до развития данного эпизода НП. Инфекции, вызванные *P. aeruginosa*, представляют серьезную проблему для врача, так как возбудитель отличается большим разнообразием потенциальных механизмов резистентности ко всем доступным классам АБ [17]. Чувствительность нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa* к АБ, выделенных из респираторных образцов в РФ, представлена в табл. 3.

Традиционно карбапенемы рассматривались как наиболее надежные АБ для эмпирической терапии НИ, вызванной ГОБ. Однако за 10 лет в РФ (с 2011 по 2021 г.) устойчивость энтеробактерий к этой группе препаратов выросла с 2,3 до 58,9% [10].

Проблема еще более актуальна для неферментирующих ГОБ. Так, по данным карты антибиотикорезистентности

Таблица 2. Чувствительность к АБ нозокомиальных изолятов *A. baumannii*, выделенных в различных регионах РФ в 2019–2021 гг. (n=1404)* [10]

Table 2. Susceptibility to antibiotics of nosocomial isolates of *A. baumannii*, isolated in different regions of the Russian Federation in 2019–2021 (n=1404)* [10]

АБ	Изолятов по категориям, %			МПК ₅₀ ^а , мг/л	МПК ₉₀ ^а , мг/л
	Ч	У	Р		
Колистин	99,59	0,0	0,41	0,5	1
Ко-тримоксазол	28,23	6,59	65,18	16	256
Тобрамицин	32,42	0,0	67,58	–	256
Гентамицин	18,89	0,0	81,11	–	256
Меропенем	8,86	6,32	84,82	64	128
Имипенем	9,2	2,68	88,12	32	64
Амикацин	9,13	0,0	90,87	–	512
Ципрофлоксацин	0,0	2,2	97,8	–	128

Таблица 3. Чувствительность к АБ нозокомиальных изолятов *P. aeruginosa*, выделенных в различных регионах РФ в 2019–2021 гг. (n=1738)* [10]

Table 3. Susceptibility to antibiotics of nosocomial isolates of *P. aeruginosa* isolated in different regions of the Russian Federation in 2019–2021 (n=1738)* [10]

АБ	Изолятов по категориям, %			МПК ₅₀ ^а , мг/л	МПК ₉₀ ^а , мг/л
	Ч	У	Р		
Колистин	99,48	0,0	0,52	–	1
Цефтазидим/ авибактам	66,69	0,0	33,31	4	64
Цефтолозан/ тазобактам	64,44	0,0	35,56	0,5	256
Амикацин	61,68	0,0	38,32	4	128
Азтреонам	0,0	58,57	41,43	16	128
Тобрамицин	57,02	0,0	42,98	1	256
Меропенем	44,99	10,59	44,42	4	64
Цефепим	0,0	55,12	44,88	8	128
Цефтазидим	0,0	52,3	47,7	8	128
Ципрофлоксацин	0,0	48,79	51,21	1	64
Имипенем	0,0	47,35	52,65	8	128
Пиперациллин/ тазобактам	0,0	46,09	53,91	32	256

(АБР) России, удельный вес устойчивых к карбапенемам изолятов *P. aeruginosa* и *A. baumannii* на 2021 г. составил 32,9 и 87,2% соответственно [10].

Формирование устойчивости к карбапенемам у ГОБ может обуславливаться рядом механизмов, но доминирующим является продукция карбапенемаз. Эта группа ферментов, инактивирующих β-лактамы АБ, включает сериновые протеазы (например, КРС и ОХА-подобные ферменты), а также металло-β-лактамазы, такие как IMP, NDM и VIM. Гены карбапенемаз локализованы на различных подвижных элементах, что определяет их способность к быстрому внутри- и межвидовому распространению [18].

Еще одной серьезной проблемой является рост устойчивости энтеробактерий к полимиксинам (полимиксин В, Колистин) [19]. Около 8% изолятов *K. pneumoniae*, выделенных в РФ за 2011–2021 гг., резистентны к данному классу АБ [10]. Главным детерминантом устойчивости к полимиксину В – это переносимый плазмидом ген *mcr-1*, кодирующий фермент фосфатидилэтанолминотрансферазу, которая нарушает нормальный синтез липополисахарида клеточной стенки бактерии [20].

Устойчивость к Колистину среди *A. baumannii* и *P. aeruginosa* в РФ остается невысокой, но требует тщательного мониторинга ввиду существенного роста частоты назначения данного класса АБ при НИ.

К сожалению, исследования этиологии НП, развившихся вне ОРИТ, в РФ остаются немногочисленными, что, вероятно, связано с большими сложностями получения у данной группы пациентов клинических образцов.

Следует также иметь в виду, что в многоцентровых исследованиях по мониторингу резистентности к АБ, как правило, участвуют крупные многопрофильные стационары, располагающие хорошо оснащенными микробиологическими лабораториями и более широкими возможностями по назначению современных АБ. Соответственно, имеющиеся данные по структуре возбудителей НП и профиль их чувствительности к АБ могут не отражать текущую эпидемиологическую ситуацию в терапевтических, пульмонологических отделениях стационаров РФ и отличаться от таковой в конкретном лечебном учреждении.

Знание локальной эпидемиологии – неотъемлемое условие формирования наиболее оптимальных протоколов эмпирической и этиотропной АБТ НП. Сложности в разработке единых рекомендаций также диктуют необходимость более широкого внедрения в клиническую практику современных методов микробиологической диагностики.

Особенности диагностики НП

Своевременная диагностика НП и НПИНВЛ представляет сложную клиническую задачу. Согласно клиническим рекомендациям НП следует заподозрить у госпитализированного >48 ч пациента с вновь появившимися или прогрессирующими инфильтративными изменениями в легочной паренхиме при выполнении визуализирующих исследований (рентгенографии, компьютерной томографии органов грудной клетки) в сочетании с такими клиническими признаками инфекции, как лихорадка, продукция гнойной мокроты и/или лейкоцитоз [1, 11].

Однако нужно учитывать, что отдельно взятые симптомы и признаки могут являться недостаточно чувствительными и/или специфичными для диагностики НП [21–23]. Это связано с тем, что клинические проявления НП, а также лабораторные маркеры часто дополняются (а иногда и маскируются) симптомами и признаками основного заболевания. Характерный для пневмонии синдром очагового уплотнения легочной ткани может обуславливаться появлением ателектазов, развитием инфаркта легкого вследствие тромбозов легочной артерии.

Используемая для диагностики НПИНВЛ шкала оценки инфекции легких (CPIS) отличается умеренной диагностической точностью [24, 25]. Кроме того, вопрос надежности ее применения для выявления НП у неинтубированных больных остается открытым.

В российских клинических рекомендациях наряду с CPIS для диагностики НП предлагается использовать критерии Центра по контролю за инфекционными заболеваниями США, которые включают в себя комбинацию

рентгенологических признаков (например, новые, прогрессирующие или персистирующие инфильтраты в легких), системных проявлений инфекции (лихорадка и др.) и симптомов поражения нижних дыхательных путей (гнойная мокрота, одышка и др.) [26].

Следует подчеркнуть, что данные критерии разрабатывались в первую очередь для унификации определения НП и единообразия регистрации случаев инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи. Соответственно, их диагностическая точность требует дальнейшего изучения, в том числе в российской популяции.

Как указывалось выше, ранняя микробиологическая диагностика в настоящее время играет ключевую роль при выборе тактики АБТ у пациентов с НП [1, 6, 11]. Подробно существующие возможности и перспективные методы исследования, включая молекулярные, изложены в обзорах Ю.А. Янович и соавт. и Е. Ху и соавт. [27, 28].

Одним из актуальных вопросов культуральной диагностики при НП является выбор клинических образцов для исследования – мокрота, трахеальный аспират, бронхоальвеолярный лаваж. Этиологический диагноз НП при культуральном исследовании мокроты считается достоверным только в случае обнаружения облигатных патогенов. Выделение условно-патогенных микроорганизмов позволяет рассматривать их как вероятных возбудителей, при этом обязательным компонентом исследования является микроскопия мазка, окрашенного по Граму, которая проводится с целью оценки качества образца мокроты [27].

Сравнительная оценка полезности трахеального аспирата и бронхоальвеолярного лаважа в клинической диагностике НПИНВЛ остается противоречивой. Несмотря на тенденцию к более высокой диагностической точности инвазивных образцов с количественной оценкой микробной нагрузки и возможностью более эффективной оптимизации режимов АБТ, надежных доказательств их преимуществ с точки зрения влияния на клинические исходы пациентов с НП не получено [1, 29].

Важное значение при культуральном исследовании отводится также срокам получения клинических образцов, которые рекомендуется собирать до начала и перед каждой сменой режима АБТ [1].

Молекулярные методы, такие как метод полимеразной цепной реакции с детекцией в режиме реального времени, метод полимеразной цепной реакции с последующим секвенированием продуктов амплификации, методы высокопроизводительного секвенирования или секвенирования нового поколения, также находят все более широкое применение в диагностике НП [30, 31]. Несмотря на некоторые ограничения, они обладают несомненным преимуществом – возможностью более быстрого выявления возбудителей и наиболее значимых маркеров АБТ, в том числе непосредственно в клинических образцах.

Общие принципы АБТ НП

Системная АБТ занимает ключевое место в лечении НП и НПИНВЛ, так как при своевременном назначении и адекватном выборе препаратов улучшает прогноз. Основные принципы АБТ НП изложены на страницах российских и зарубежных клинических рекомендаций [1, 6, 11]. Одним из важных общих принципов лечения НП и НПИНВЛ является как можно более раннее начало АБТ с момента верификации диагноза, особенно в случае тяжелого течения заболевания и развития серьезных осложнений. Известно, что как неадекватная, так и несвоевременная АБТ тяжелых инфекций приводит к ухудшению прогноза [32, 33].

Таблица 4. Стратификация больных НП и НПИВЛ и рекомендации по эмпирической АБТ [1, 6, 11]**Table 4. Stratification of patients with nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia and recommendations for empiric antibiotic therapy [1, 6, 11]**

Европейские рекомендации, 2017 г.	Североамериканские рекомендации, 2016 г.	Российские рекомендации, 2016 г.
<p>Низкий риск: АБ узкого спектра, активный против MSSA и ГОБ*</p> <p>Высокий риск: Без септического шока Монотерапия АБ широкого спектра действия, активным против >90% вероятных ГОБ</p> <p>Высокий риск: Септический шок Комбинация 2 антисинегнойных АБ + АБ, активные против <i>Acinetobacter</i> spp. и БЛРС (+) <i>Enterobacterales</i>, если актуальны, + АнтиMRSA АБ, если доля таких изолятов >25%</p> <p><i>Высокий риск:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • госпитализация ≥5 дней • прогнозируемая летальность >15% • предшествующая АБТ • предшествующая колонизация ПРВ • локальная эпидемиологическая ситуация (доля ПРВ>25%) 	<p>Низкий риск: Монотерапия АБ, активным против MSSA и <i>Pseudomonas</i> spp.</p> <p>Высокий риск: Комбинация 2 антисинегнойных АБ из разных групп при наличии факторов риска ПРВ или >10% ГОБ устойчивы к АБ, выбранному для монотерапии, + АнтиMRSA АБ, если доля таких изолятов >10–20%</p> <p><i>Высокий риск:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • госпитализация ≥5 дней • предшествующее внутривенное введение АБ • ПОН (септический шок, ОРДС, ОПП с ЗПТ) 	<p>Ранняя НП без факторов риска ПРВ/ЭРВ: Ингибиторозащищенный аминопенициллин, или ЦС III без антисинегнойной активности, или карбапенем без антисинегнойной активности, или фторхинолон + антиMRSA АБ при высокой частоте в отделении</p> <p>Поздняя НП, НПИВЛ или факторы риска ПРВ/ЭРВ: Карбапенем с антисинегнойной активностью, или ингибиторозащищенный β-лактам с антисинегнойной активностью ± амикацин + антиMRSA АБ при наличии факторов риска MRSA</p> <p><i>Риск ПРВ/ЭРВ:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • системная АБТ (2 и более дней) <90 дней • высокий уровень АБР у основных возбудителей в отделении госпитализации в течение >2 дней <90 дней • пребывание в домах длительного ухода • хронический диализ ≤30 дней • наличие члена семьи с инфекцией, вызванной ПРВ/ЭРВ

Примечание. MSSA – метициллин-чувствительный *S. aureus*, ЭРВ – экстремально резистентные возбудители, ПОН – полиорганная недостаточность, ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром, ОПП – острое повреждение почек, ЗПТ – заместительная почечная терапия; * без известных механизмов приобретенной резистентности к применяющимся АБ, БЛРС – β-лактамазы расширенного спектра.

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

Важным этапом выбора оптимального лечения является стратификация пациентов на группы риска. Так, североамериканские и европейские эксперты предлагают выделять среди больных НП и НПИВЛ группу высокого и низкого риска на основании тяжести состояния, прогноза, вероятности инфицирования полирезистентными возбудителями (ПРВ) с учетом наличия индивидуальных факторов риска и того окружения, в котором развилось заболевание [1, 6].

Пациенты низкого риска могут получать монотерапию АБ относительно узкого спектра, высокого – монотерапию или комбинации АБ, активные в отношении ГОБ, в том числе *P. aeruginosa*, а также метициллинорезистентных *S. aureus* (MRSA) при условии их достаточно высокой распространенности в стационаре (табл. 4).

В российских рекомендациях также предложена стратификация больных НП: при выборе режима АБТ учитываются сроки развития заболевания (ранняя vs поздняя НП и НПИВЛ) и наличие факторов риска выявления поли-/экстремально резистентных возбудителей. При этом аналогично североамериканским и европейским документам в первом случае допускается использование таких АБ, как

ингибиторозащищенные аминопенициллины, цефалоспорины (ЦС) III поколения без антисинегнойной активности, во втором препаратами выбора являются антисинегнойные карбапенемы, которые назначаются в комбинации с одним из АБ, активных против MRSA [11].

В отношении выбора препаратов для эмпирической АБТ североамериканские эксперты не рекомендуют использовать аминогликозиды, если доступны альтернативные АБ, так как они не создают адекватных концентраций в легочной паренхиме, а их применение приводит к худшим клиническим исходам [1]. Европейские коллеги, напротив, рассматривают этот класс АБ как один из основных компонентов комбинированной АБТ при выявлении ГОБ [6]. Аналогичным образом американские эксперты не рекомендуют использовать Колистин при НП, если имеются альтернативы, из-за риска нефротоксичности данного препарата и потенциальной селекции АБР, в то время как в европейских рекомендациях подобные ограничения отсутствуют. Также североамериканское руководство содержит рекомендацию дополнять внутривенную АБТ ингаляциями Колистина при НПИВЛ, вызванной возбудителями с чувствительностью только к данному классу АБ [1].

Различные позиции экспертов по комбинированной АБТ, использованию ингаляционных АБ свидетельствуют о противоречивых данных клинических исследований по этим вопросам, что препятствует достижению консенсуса.

В целом, видимо, отношение к использованию комбинаций АБ при НП и НПИВЛ должно быть взвешенным в связи с ограниченным количеством доказательств, демонстрирующих благоприятное влияние такой тактики на прогноз.

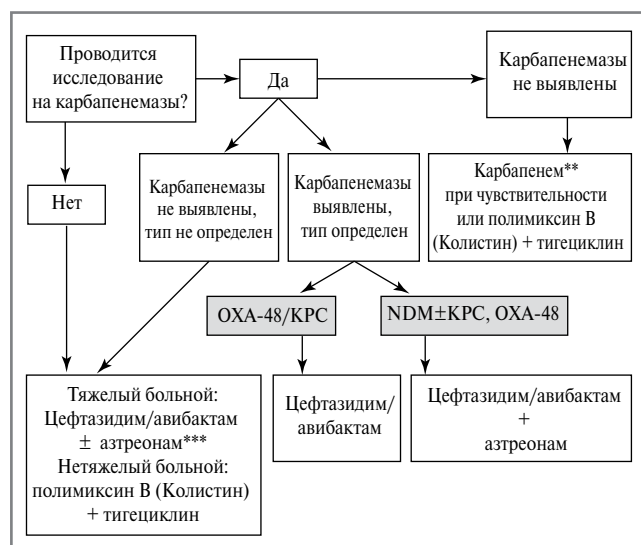


Рис. 2. Алгоритм выбора АБТ при НП, вызванной карбапенеморезистентными* *Enterobacteriales*.

*Изолят устойчив к меропенему и/или имипенему; скрининг на продукцию карбапенемаз рекомендуется во всех случаях, обязателен при МПК>0,125 мг/л;

при сохранении чувствительности *in vitro* к одному из карбапенемов (например, имипенему) возможно его назначение; *азтреонам не назначается только при наличии эпидемиологических данных о низкой распространенности (<10%) в стационаре/отделении NDM карбапенемаз.

Fig. 2. Choice of antibiotic therapy for nosocomial pneumonia caused by carbapenem-resistant *Enterobacteriales*.

В недавно опубликованном исследовании А. Foucrier и соавт. при лечении пациентов с НП/ИВЛ, вызванной *P. aeruginosa*, различий в эффективности моно- и комбинированной АБТ не наблюдалось [34]. Комбинации АБ скорее могут рассматриваться как вынужденная мера и использоваться при невозможности в рамках монотерапии перекрыть весь спектр наиболее актуальных возбудителей НП, среди которых доля поли- и экстремально резистентных энтеробактерий, *P. aeruginosa* и *Acinetobacter* spp. неуклонно растет.

Перспективы применения ингаляционных АБ при НП и НП/ИВЛ, несмотря на присутствие в ряде рекомендаций, также остаются неясными. Выполненные в последнее время рандомизированные клинические исследования не продемонстрировали позитивного влияния на выживаемость и клинический успех в случае добавления ингаляционных АБ к системной АБТ [35], поэтому их назначение скорее может обсуждаться при отсутствии других, более эффективных терапевтических опций.

Текущие проблемы АБР ключевых возбудителей НП в РФ изложены выше и в других российских обзорах [36, 37]. Рост устойчивости к карбапенемам нозокомиальных изолятов ГОБ привел к существенному снижению их эффективности при НП и стимулировал исследования по разработке новых препаратов, преодолевающих основные механизмы резистентности к данному классу АБ.

Одним из таких препаратов является цефтазидим/авибактам, представляющий собой комбинацию ЦС III поколения с антисинегнойной активностью и новый не-β-лактамный ингибитор β-лактамаз. Авибактам связывается с β-лактамазами расширенного спектра, AmpC *P. aeruginosa* и *Enterobacteriales*, а также сериновыми карбапенемазами KPC и OXA-48 *K. pneumoniae* и ряда других энтеробактерий и в

комбинации с цефтазидимом обеспечивает восстановление активности цефтазидима против изолятов, продуцирующих перечисленные типы ферментов [38]. Эффективность цефтазидима/авибактама при НП и НП/ИВЛ, в том числе в случае инфицирования карбапенеморезистентными энтеробактериями, подтверждена в различных рандомизированных клинических исследованиях и метаанализах.

При сравнении результатов лечения инфекций, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями, в метаанализе Н. Zhong и соавт. цефтазидим/авибактам ассоциировался с достоверно более высокой вероятностью достижения клинического эффекта и более низкой летальностью vs АБ сравнения [39]. L. Onorato и соавт. не выявили преимуществ комбинированной АБТ по сравнению с монотерапией цефтазидимом/авибактамом при инфекциях, вызванных устойчивыми к карбапенемам изолятами энтеробактерий и *P. aeruginosa* [40].

В ретроспективном наблюдательном исследовании назначение цефтазидима/авибактама значимо улучшало вероятность клинического успеха и выживаемость среди крайне тяжелых больных, находящихся на ИВЛ, с инфекциями, вызванными устойчивыми к карбапенемам *Enterobacteriales* [41].

В то же время следует отметить, что цефтазидим/авибактам остается неактивным против энтеробактерий, продуцирующих металло-β-лактамазы (в данном случае необходимо его комбинировать с азтреонамом), а также карбапенеморезистентных изолятов *Acinetobacter* spp. [38].

Разнообразие возбудителей НИ и механизмов их приобретенной устойчивости к АБ в РФ делает чрезвычайно затруднительной эмпирическую АБТ НП и НП/ИВЛ и демонстрирует необходимость максимально ранней идентификации возбудителей с использованием всех доступных методов.

С этим аспектом напрямую связана и общепринятая концепция ранней дезэскалации АБТ при НП, заключающейся в замене эмпирического режима на АБ более узкого спектра при наличии данных о чувствительности выделенного возбудителя либо отмене части препаратов, назначавшихся в рамках комбинированной АБТ [42, 43].

Рекомендации по оптимальной этиотропной терапии НП и НП/ИВЛ представлены на страницах североамериканских и российских клинических рекомендаций [1, 11]. Однако важно подчеркнуть, что эпидемиология АБР, доступные терапевтические опции и методы этиологической диагностики НИ существенно изменились с момента публикации данных документов. В этой связи более актуальными с практической точки зрения являются регулярно обновляемые методические рекомендации и национальные руководства по АБТ инфекций, вызванных ПРВ [44–46].

При планировании локальных алгоритмов АБТ помимо эпидемиологических данных важно учитывать возможности микробиологической лаборатории, наличие и доступность конкретных АБ, а также тяжесть состояния больных. Пример такого алгоритма для лечения пациентов с НП и НП/ИВЛ, вызванной устойчивыми к карбапенемам энтеробактериями, представлен на рис. 2.

Оптимальная длительность АБТ НП является еще одним предметом обсуждения экспертов и окончательно не определена. Данные двух метаанализов, в которых сравнивалась эффективность 7 и 15-дневного курса лечения НП и НП/ИВЛ, не выявили различий между группами по таким показателям, как летальность, длительность пребывания в ОРИТ, продолжительность ИВЛ и частота рецидивов [47, 48]. Целесообразность сокращения использования АБ в среднем до 7 дней обусловлена также риском суперинфекций, который возрастает

в случае пролонгации АБТ и ассоциируется в большинстве случаев с «проблемными» неферментирующими ГОБ [49].

В то же время пациенты с НП представляют собой весьма вариативную когорту с точки зрения исходной тяжести, характера течения заболевания, ответа на терапию. Очевидно, что фиксированного 7-дневного курса может быть недостаточно для пациентов с иммунодефицитом, при развитии осложнений (абсцесс легкого, эмпиема, формирование полостей деструкции и др.), при стафилококковой бактериемии, в случае неадекватной или неэффективной стартовой АБТ. В одном из недавних метаанализов риск рецидива при назначении короткого курса АБ оказался также выше при НП ИВЛ, ассоциированной с неферментирующими ГОБ [50]. Однако авторы метаанализа обращают внимание на ограниченное количество исследований и невысокое качество имеющихся доказательств.

В российских и североамериканских рекомендациях в дополнение к клинической оценке предлагается определять в динамике уровень прокальцитонина – его нормализация или снижение на 90% от исходной величины, по мнению российских экспертов, может стать основанием для отмены АБ [1, 11]. В то же время целесообразность рутинного мониторинга прокальцитонина, учитывая достаточно высокую стоимость количественного теста, вызывает сомнение, так как вряд ли внесет какой-либо вклад в тактику лечения больных, где по клиническим критериям возможна отмена АБ через 7 дней терапии. Его ценность, видимо,

будет возрастать в ситуациях клинической неопределенности, особенно в случае необходимости пролонгации АБТ на срок более 10 дней.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

АБ – антибиотик
АБР – антибиотикорезистентность
АБТ – антибактериальная терапия
ГОБ – грамотрицательные бактерии
ИВЛ – искусственная вентиляция легких
МПК – минимальная подавляющая концентрация
НИ – нозокомиальная инфекция

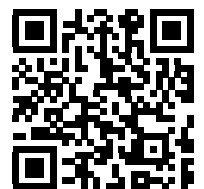
НП – нозокомиальная пневмония
НПИВЛ – нозокомиальная пневмония, ассоциированная с искусственной вентиляцией легких
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПРВ – полирезистентные возбудители
ЦС – цефалоспорины
MRSA – метициллинорезистентные *Staphylococcus aureus*

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis*. 2016;63(5):e61-111. DOI:10.1093/cid/ciw353
- American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):388-416. DOI:10.1164/rccm.200405-644ST
- Walter J, Haller S, Quinten C, et al. Healthcare-associated pneumonia in acute care hospitals in European Union/European Economic Area countries: an analysis of data from a point prevalence survey, 2011 to 2012. *Euro Surveill*. 2018;23(32):1700843. DOI:10.2807/1560-7917.ES.2018.23.32.1700843
- Rosenthal VD, Maki DG, Jamulitrat S, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary for 2003–2008, issued June 2009. *Am J Infect Control*. 2010;38(2):95-104.e2. DOI:10.1016/j.ajic.2009.12.004
- Rosenthal VD, Bijie H, Maki DG, et al. International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report, data summary of 36 countries, for 2004–2009. *Am J Infect Control*. 2012;40(5):396-407. DOI:10.1016/j.ajic.2011.05.020
- Torres A, Niederman MS, Chastre J, et al. International ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia: Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia (HAP)/ventilator-associated pneumonia (VAP) of the European Respiratory Society (ERS), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and Asociación Latinoamericana del Tórax (ALAT). *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700582. DOI:10.1183/13993003.00582-2017
- Giuliano KK, Baker D, Quinn B. The epidemiology of nonventilator hospital-acquired pneumonia in the United States. *Am J Infect Control*. 2018;46(3):322-7. DOI:10.1016/j.ajic.2017.09.005
- Zaragoza R, Vidal-Cortés P, Aguilar G, et al. Update of the treatment of nosocomial pneumonia in the ICU. *Crit Care*. 2020;24(1):383. DOI:10.1186/s13054-020-03091-2
- Dupont H, Mentec H, Sollet JP, Bleichner G. Impact of appropriateness of initial antibiotic therapy on the outcome of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med*. 2001;27(2):355-62. DOI:10.1007/s001340000640
- База данных AMRmap. Режим доступа: <https://amrmap.ru>. Ссылка активна на 31.08.2023 [AMRmap database. Available at: <https://amrmap.ru>. Accessed: 31.08.2023 (in Russian)].
- Нозокомиальная пневмония у взрослых: Российские национальные рекомендации. Под ред. Б.Р. Гельфанда; отв. ред. Д.Н. Проценко, Б.З. Белоцерковский. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2016 [Nozokomial'naia pnevmonii u vzroslykh: Rossiiskie natsional'nyie rekomendatsii. Pod red. BR Gel'fanda; otv. red. DN Protsenko, BZ Belotserkovskii. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Meditsinskie informatsionnoie agentstvo, 2016 (in Russian)].
- Petrov A, Quintana W, Mosquera P, et al. Etiology of nosocomial pneumonia in multidisciplinary hospital. *Eur Respir J*. 2018;52:PA1963. DOI:10.1183/13993003.congress-2018.PA1963
- Liu P, Li X, Luo M, et al. Risk Factors for Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Infection: A Meta-Analysis. *Microb Drug Resist*. 2018;24(2):190-8. DOI:10.1089/mdr.2017.0061
- Агеев В.А., Агеев И.В., Сидоренко С.В. Конвергенция множественной резистентности и гипервирулентности у *Klebsiella pneumoniae*. *Инфекция и иммунитет*. 2022;12(3):450-60 [Ageevets VA, Ageevets IV, Sidorenko SV. Convergence of multiple resistance and hypervirulence in *Klebsiella pneumoniae*. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2022;12(3):450-60 (in Russian)]. DOI:10.15789/2220-7619-COM-1825
- Choby JE, Howard-Anderson J, Weiss DS. Hypervirulent *Klebsiella pneumoniae* – clinical and molecular perspectives. *J Intern Med*. 2020;287(3):283-300. DOI:10.1111/joim.13007
- Antunes LC, Visca P, Towner KJ. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathog Dis*. 2014;71(3):292-301. DOI:10.1111/2049-632X.12125
- Pang Z, Raudonis R, Glick BR, et al. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv*. 2019;37(1):177-92. DOI:10.1016/j.biotechadv.2018.11.013

18. Arzanlou M, Chai WC, Venter H. Intrinsic, adaptive and acquired antimicrobial resistance in Gram-negative bacteria. *Essays Biochem.* 2017;61(1):49-59. DOI:10.1042/EBC20160063
19. Karakostas S, Kritsotakis EI, Gikas A. Treatment options for *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* and *A. baumannii* co-resistant to carbapenems, aminoglycosides, polymyxins and tigecycline: an approach based on the mechanisms of resistance to carbapenems. *Infection.* 2020;48(6):835-51. DOI:10.1007/s15010-020-01520-6
20. Sun S, Gao H, Liu Y, et al. Co-existence of a novel plasmid-mediated efflux pump with colistin resistance gene *mcr* in one plasmid confers transferable multidrug resistance in *Klebsiella pneumoniae*. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):1102-13. DOI:10.1080/22221751.2020.1768805
21. Fernando SM, Tran A, Cheng W, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia in critically ill adult patients – a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020;46(6):1170-9. DOI:10.1007/s00134-020-06036-z
22. Fábregas N, Ewig S, Torres A, et al. Clinical diagnosis of ventilator associated pneumonia revisited: comparative validation using immediate post-mortem lung biopsies. *Thorax.* 1999;54(10):867-73. DOI:10.1136/thx.54.10.867
23. Рачина С.А., Синопальников А.И. Инфекционные заболевания нижних дыхательных путей. В кн.: Основы внутренней медицины. В 2 т. Т 1. Перераб. доп., под ред. В.С. Моисеева, Ж.Д. Кобалава, И.В. Маева и др. М.: МИА, 2020; с. 145-69 [Rachina SA, Sinopal'nikov AI. Infektsionnye zabolevaniia nizhnikh dykhatel'nykh putei. V kn.: Osnovy vnutrennei meditsiny. V 2 t. T 1. Pererab. dop., pod red. VS Moiseieva, ZhD Kobalava, IV Mayeva i dr. Moscow: MIA, 2020; p. 145-69 (in Russian)].
24. Pugin J, Auckenthaler R, Mili N, et al. Diagnosis of ventilator-associated pneumonia by bacteriologic analysis of bronchoscopic and nonbronchoscopic "blind" bronchoalveolar lavage fluid. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(5 Pt 1):1121-9. DOI:10.1164/ajrccm/143.5_Pt_1.1121
25. Shan J, Chen HL, Zhu JH. Diagnostic accuracy of clinical pulmonary infection score for ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. *Respir Care.* 2011;56(8):1087-94. DOI:10.4187/respcare.01097
26. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control.* 2008;36(5):309-32. DOI:10.1016/j.ajic.2008.03.002
27. Янович Ю.А., Рачина С.А., Сухорукова М.В., и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: структура возбудителей и новые возможности этиологической диагностики. *Фарматека.* 2019;26(5):39-46 [Yanovich YuA, Rachina SA, Sukhorukova MV, et al. Nosocomial pneumonia in adults: structure of pathogens and new possibilities of etiological diagnosis. *Pharmateka.* 2019;26(5):39-46 (in Russian)]. DOI:10.18565/pharmateca.2019.539-46
28. Xu E, Pérez-Torres D, Fragkou PC, et al. Nosocomial Pneumonia in the Era of Multidrug-Resistance: Updates in Diagnosis and Management. *Microorganisms.* 2021;9(3):534. DOI:10.3390/microorganisms9030534
29. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. *N Engl J Med.* 2006;355(25):2619-30. DOI:10.1056/NEJMoa052904
30. Torres A, Lee N, Cilloniz C, et al. Laboratory diagnosis of pneumonia in the molecular age. *Eur Respir J.* 2016;48(6):1764-78. DOI:10.1183/13993003.01144-2016
31. Roisin S, Huang TD, de Mendonça R, et al. Prospective evaluation of a high multiplexing real-time polymerase chain reaction array for the rapid identification and characterization of bacteria causative of nosocomial pneumonia from clinical specimens: a proof-of-concept study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2018;37(1):109-16. DOI:10.1007/s10096-017-3108-3
32. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):925-8. DOI:10.1007/s00134-018-5085-0
33. Oczkowski S, Alshamsi F, Belley-Cote E, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2021: highlights for the practicing clinician. *Pol Arch Intern Med.* 2022;132(7-8):16290. DOI:10.20452/pamw.16290
34. Foucrier A, Dessalle T, Tuffet S, et al. Association between combination antibiotic therapy as opposed to monotherapy and outcomes of ICU patients with *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: an ancillary study of the iDIAPASON trial. *Crit Care.* 2023;27(1):211. DOI:10.1186/s13054-023-04457-y
35. Palmer LB, Smaldone GC. The Unfulfilled Promise of Inhaled Therapy in Ventilator-Associated Infections: Where Do We Go from Here? *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2022;35(1):11-24. DOI:10.1089/jamp.2021.0023
36. Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н., Гельфанд Е.Б. Антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии в эпоху роста резистентности к карбапенемам. *Анестезиология и реаниматология.* 2018;63(5):22-35 [Belotserkovskiy BZ, Protsenko DN, Gelfand EB. Antimicrobial therapy of nosocomial pneumonia in era of growth of resistance to carbapenems. *Anesteziologiya I Reanimatologiya.* 2018;63(5):22-35 (in Russian)]. DOI:10.17116/anaesthesiology201805122
37. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Инфекции, вызванные карбапенемрезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии. *Антибиотики и химиотерапия.* 2020;65(5-6):41-69 [Yakovlev SV, Suvorova MP, Bykov AO. Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacterales: Epidemiology, Clinical Significance, and Possibilities for Antibiotic Therapy Optimization. *Antibiotiki i Khimioterapiya.* 2020;65(5-6):41-69 (in Russian)]. DOI:10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69
38. Sharma R, Park TE, Moy S. Ceftazidime-Avibactam: A Novel Cephalosporin/ β -Lactamase Inhibitor Combination for the Treatment of Resistant Gram-negative Organisms. *Clin Ther.* 2016;38(3):431-44. DOI:10.1016/j.clinthera.2016.01.018
39. Zhong H, Zhao XY, Zhang ZL, et al. Evaluation of the efficacy and safety of ceftazidime/avibactam in the treatment of Gram-negative bacterial infections: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2018;52(4):443-50. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2018.07.004
40. Onorato L, Di Caprio G, Signoriello S, Coppola N. Efficacy of ceftazidime/avibactam in monotherapy or combination therapy against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria: A meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents.* 2019;54(6):735-40. DOI:10.1016/j.ijantimicag.2019.08.025
41. Tsolaki V, Mantzarlis K, Mpakalis A, et al. Ceftazidime-Avibactam To Treat Life-Threatening Infections by Carbapenem-Resistant Pathogens in Critically Ill Mechanically Ventilated Patients. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(3):e02320-19. DOI:10.1128/AAC.02320-19
42. Plata-Menchaca EP, Ferrer R. Current treatment of nosocomial pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Rev Esp Quimioter.* 2022;35 Suppl. 3(Suppl. 3):25-9. DOI:10.37201/req/s03.06.2022
43. De Bus L, Depuydt P, Steen J, et al. Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med.* 2020;46(7):1404-17. DOI:10.1007/s00134-020-06111-5
44. Белобородов В.В., Голощапов О.В., Гусаров В.Г., и др. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум» «Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными штаммами микроорганизмов» (обновление 2022 г.). *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2022;19(2):84-114 [Beloborodov VB, Goloschapov OV, Gusarov VG, et al. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum "Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms" (update 2022). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2022;19(2):84-114 (in Russian)]. DOI:10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114
45. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(4):521-47. DOI:10.1016/j.cmi.2021.11.025
46. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, et al. Infectious Diseases Society of America 2023 Guidance on the Treatment of Antimicrobial Resistant Gram-Negative Infections [published online ahead of print, 2023 Jul 18]. *Clin Infect Dis.* 2023;ciad428. DOI:10.1093/cid/ciad428
47. Dimopoulos G, Poulakou G, Pneumatikos IA, et al. Short- vs long-duration antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2013;144(6):1759-67. DOI:10.1378/chest.13-0076
48. Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(8):CD007577. DOI:10.1002/14651858.CD007577.pub3
49. Tan YX, Wong GW, Tan YH. Superinfection associated with prolonged antibiotic use in non-ventilator associated hospital-acquired pneumonia. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(6):1555-62. DOI:10.1007/s11096-021-01282-7
50. Cheema HA, Ellahi A, Hussain HU, et al. Short-course versus prolonged-course antibiotic regimens for ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2023;78:154346. DOI:10.1016/j.jccr.2023.154346

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.09.2023



OMNIDOCTOR.RU