Обзор

<https://doi.org/10.26442/00403660.2023.11.202467>

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

\*С.А. Рачина1, Л.В. Федина2,3, М.В. Сухорукова4, И.Н. Сычев2,3, 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 карбапенемрезистентных 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., Федина Л.В., Сухорукова М.В., Сычев И.Н.2, Ларин Е.С., Алхлавов А.А.Диагностика и антибактериальная терапия нозокомиальной пневмонии у взрослых: от рекомендаций к реальной практике. Терапевтический архив. 2023;95(11):

DOI: 10.26442/00403660.2023.11.202467

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

**Diagnosis and antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in adults: from recommendations to real practice**

\*Svetlana A. Rachina1, Ludmila V. Fedina2,3, Marina V. Sukhorukova4, Igor N. Sychev2,3, Egor S. Larin5, Abdulbari A. Alkhlavov1

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/aviabactam, 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, Alkhlavov AA. Diagnosis and antibiotic therapy of nosocomial pneumonia in adults: from recommendations to real practice. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2023;95(11):

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. С.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru. ORCID: 0000-0002-3329-7846

**Svetlana А**. **Rachina.** E-mail: Svetlana.Ratchina@antibiotic.ru. ORCID: 0000-0002-3329-7846

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

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

**Сухорукова Марина Витальевна** – канд. мед. наук, врач-бактериолог ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко». ORCID: [0000-0002-1168-2356](https://orcid.org/0000-0002-1168-2356)

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

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

**Igor N. Sychev.** 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

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

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

**Abdulbari A**. **Alkhlavov.** ORCID: 0009-0001-3685-4775

**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 различными 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].

Рост удельного веса грамотрицательных бактерий (ГОБ) при сокращении доли грамположительных при НП является распространенной 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 НИ, включая НП.

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



*Staphylococcus spp. S. maltophilia* Другие *Enterobacterales P. aeruginosa A. baumannii*

**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].

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 гипервирулентных полирезистентных изолятов *K. pneumoniae* [14, 15].

**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, % | МПК50, мг/л | МПК90, 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 |
| Цефтазадим/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.

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

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

**Table 2.** Sussceptibility 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, % | МПК50, мг/л | МПК90, 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 |

Проблема еще более актуальна для неферментирующих ГОБ. Так, по данным карты антибиотикорезистентности (АБР) России, удельный вес устойчивых к карбапенемам изолятов *P. aeruginosa* и *A. baumannii* на 2021 г. составил 32,9 и 87,2%, соответственно [10].

**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, % | МПК50, мг/л | МПК90, 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 |

Формирование устойчивости к карбапенемам у ГОБ может обусловливаться рядом механизмов, но доминирующим является продукция карбапенемаз. Эта группа ферментов, инактивирующих β-лактамные АБ, включает сериновые протеазы (например, KPC и OXA-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]. Главная детерминанта устойчивости к полимиксину В – этопереносимый плазмидами ген mcr-1, кодирующий фермент фосфатидилэтаноламинотрансферазу, которая нарушает нормальный синтез липополисахарида клеточной стенки бактерии [20].

Устойчивость к колистину среди *A. baumannii* и *P. aeruginosa* в РФостается 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 НПИВЛ 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 являлться 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 cиндром очагового уплотнения легочной ткани может обусловливаться появлением ателектазов, развитием инфаркта легкого вследствие тромбоэмболии легочной артерии.

Использующуюся для диагностики НПИВЛ шкалу оценки инфекции легких (CPIS) отличает умеренная диагностическая точность [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 E. Xu 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 НПИВЛ 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 АБР, в том числе непосредственно в клинических образцах.

**Общие принципы АБТ НП**

Системная АБТ занимает ключевое место в лечении НП и НПИВЛ, 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 НПИВЛ 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].

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 данным вопросам, которые препятствуют достижению консенсуса.

**Таблица 4.** Стратификация больных НП и НПИВЛ и рекомендации по эмпирической АБ [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. |
| **Низкий риск:** АБ узкого спектра, активный против MSSA и ГОБ\* | **Низкий риск:** Монотерапия АБ, активным против MSSA и *Pseudomonas* spp. | **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 |
| **Высокий риск:** Без септического шока Монотерапия АБ широкого спектра действия, активным против >90% вероятных ГОБ | **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% | **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 |
| **Высокий риск:** Септический шок Комбинация 2 антисинегнойных АБ + АБ, активные против *Acinetobacter* spp. и БЛРС (+) Enterobacterales, если актуальны + АнтиMRSA АБ если доля таких изолятов >25% |
| *Высокий риск:* | *Высокий риск:* | *Риск ПРВ/ЭРВ:* |
| - госпитализация ≥5 дней прогнозируемая летальность >15% - предшествующая АБТ - предшествующая колонизация ПРВ - локальная эпидемиологическая ситуация (доля ПРВ>25%) | - госпитализация ≥5 дней - предшествующее в/в введение АБ - ПОН (септический шок, ОРДС, ОПП с ЗПТ) | - системная АБТ (2 и более дней) <90 дней - высокий уровень АБР у основных возбудителей отделении госпитализации в течение >2 дней <90 дней - пребывание в домах длительного ухода - хронический диализ в ≤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.

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. В недавно опубликованном исследовании A. Foucrier и соавт. при лечении пациентов с НПИВЛ, 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 НПИВЛ, 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 (БЛРС), AmpC *P. aeruginosa* и Enterobacterales, 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 НПИВЛ, 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 H. Zhong и соавт. цефтазидим/авибактамом 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 Enterobacterales [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 НПИВЛ и демонстрирует необходимость максимально ранней идентификации возбудителей с использованием всех доступных методов.

С этим аспектом напрямую связана и общепринятая концепция ранней деэскалации 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 НПИВЛ 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 НПИВЛ, 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 НПИВЛ, 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 вариабельную 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 НПИВЛ, 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.

****

Проводится исследование на карбапенемазы? Да Карбапенемазы не выявлены

Нет Карбапенемазы не выявлены, тип не определен Карбапенемазы выявлены, тип определен Карбапенем\*\* при чувствительности или Полимиксин В (колистин) + тигециклин

ОХА-48/КРС NDM±КРС, ОХА-48

Тяжелый больной:

Цефтазидим/авибактам ± азтреонам\*\*\*

Нетяжелый больной:

Полимиксин В (колистин) + тигециклин

Цефтазидим/авибактам Цефтазидим/авибактам + азтреонам

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

**Fig. 2.** Choice of antibiotic therapy for NP caused by carbapenem-resistant\* Enterobacterales.

\*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.

**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 – антибиотикы

АБР – антибиотикорезистентность

АБТ – антибактериальная терапия

ГОБ – грамотрицательные бактерии

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

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

ЭРВ – экстремально резистентные возбудители

MRSA – метициллинорезистентные *Staphylococcus aureus*

**Литература/References**

1. 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

2. 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

3. 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

4. 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

5. 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

6. 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

7. 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

8. 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

9. 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

10. 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 Russsian)].

11. 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 pnevmoniia u vzroslykh: Rossiiskiie natsional'nyie rekomendatsii. Pod red. BR Gel'fanda; otv. red. DN Protsenko, BZ Belotserkovskii. 2-e izd., pererab. i dop. Moscow: Meditsinskoie informatsionnoie agentstvo, 2016 (in Russsian)].

12. 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

13. 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

14. Агеевец В.А., Агеевец 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 Russsian)]. DOI:[10.15789/2220-7619-COM-1825](https://doi.org/10.15789/2220-7619-COM-1825)

15. 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

16. 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

17. 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. Karakonstantis 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. Fàbregas 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. M.: МИА, 2020; c. 145-69 [Rachina SA, Sinopal'nikov AI. Infektsionnyie 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 Russsian)].

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 Russsian)]. 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 as 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 Russsian)] DOI:10.17116/anaesthesiology201805122

37. Яковлев С.В., Суворова М.П., Быков А.О. Инфекции, вызванные карбапенеморезистентными энтеробактериями: эпидемиология, клиническое значение и возможности оптимизации антибактериальной терапии. *Антибиотики и Химиотерапия*. 2020 Aug 26;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 Aug 26;65(5–6):41–69 (in Russsian)] [DOI:10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-41-69](https://doi.org/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.Б., 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 Russsian)]. [DOI:10.21292/2078-5658-2022-19-2-84-114](https://doi.org/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.jcrc.2023.154346

Статья поступила в редакцию / The article received: 05.09.2023