

**Ибрагимов И.С.,
Амонова Д.С.,
Ибадова Д.Н.,
Хайдарова А.Ю.,
Ли И.А.**

СОВРЕМЕННЫЕ ВЗГЛЯДЫ НА ПРОФИЛАКТИКУ, ДИАГНОСТИКУ И ЛЕЧЕНИЕ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ

Кафедра клинической фармакологии (зав. - проф. Ибадова Д.Н.) СамМИ (ректор - проф. Шамсиев А.М.), Самаркандский филиал (директор - проф. Ахмедов Ю.М.) РНЦЭМП

Согласно данным государственного доклада о состоянии здоровья населения РФ в 2003 г., пневмония является одной из основных причин внутрибольничной летальности (>10%), уровень диагностических ошибок при данном заболевании достигает 40% [12,24,50].

Нозокомиальная пневмония (НП) определяется как появление спустя 48 часов и более от момента госпитализации нового легочного инфильтрата в сочетании с клиническими данными, подтверждающими его инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота, лейкоцитоз и др.) и при исключении инфекций, которые находились в инкубационном периоде при поступлении больного в стационар. НП занимает второе место среди всех нозокомиальных инфекций (13-18%) и является самой частой инфекцией (> 45%) в отделениях интенсивной терапии и реанимации, где уже само пребывание больного повышает риск ее развития в 5-10 раз по сравнению с общесоматическим стационаром [12,50,59,75, 97,111].

Нозокомиальная пневмония занимает 2-3-е место по частоте возникновения среди внутрибольничных инфекций. По данным исследования NNIS (1992-1997), охватившего 181993 пациента с инфекционными осложнениями в ИИОРИТ. инфекции мочевыводящих путей возникают в 31% случаев, нозокомиальная пневмония — в 27%, ангиогенные и катетер-ассоциированные бактериемии - в 19%, другие - в 23% [68, 71, 104, 131]. В структуре летальности от инфекции в стационаре НП занимают первое место [4, 59, 97, 151].

В среднем частота НП составляет 5-10 случаев заболевания на 1000 госпитализированных пациентов, однако у больных, находящихся на механической вентиляции легких, этот показатель возрастает в 20 раз и более.

Наиболее тяжело протекают пневмонии у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких - вентилятор-ассоцированная пневмония (ВАП). ВАП составляют 36% всех случаев послеоперационных пневмоний. Частота их развития - 22-55% в плановой хирургии, в экстренной абдоминальной хирургии - 34,5% и 55% при остром респираторном дистресс-синдроме. Частота развития пневмоний коррелирует с длительностью ИВЛ: в первые сутки - до 0,5%, после 72 ч ИВЛ - до 50% и к 8-10 суткам НП отмечаются у 80% пациентов и почти у 100% при длительности ИВЛ более 2 недель [7,8,35,97,98,122].

Ранняя НП, развивающаяся в течение 4 дней после госпитализации, характеризуется благоприятным прогнозом и вызывается бактериями, чувствительными к АБЛС, в то время как возбудителями поздней пневмонии (> 5 дней) чаще оказываются полирезистентные патогены. При ранней НП вероятность их обнаружения повышается, если больной в течение предыдущих 90 дней получал

антибиотики или госпитализировался [35,98,111,122].

Затраты на терапию нозокомиальных инфекций в Англии обходятся в среднем в 1 млрд, фунтов стерлингов в год, в США — 1,6 млрд, долларов, терапия каждого случая НП обходится дополнительно в 5000 долларов [59,97,111,151].

НП - ведущая причина смерти в структуре НИ. Летальность при НП сегодня составляет 33-71%. Регрессионный анализ летальности непосредственно связанной с НП показывает, что она находится на уровне 30-50% и зависит от флоры, вызвавшей ее. Эту связь достаточно наглядно демонстрируют следующие данные. При НП, вызванной *P.aeruginosa* и микроорганизмами семейства *Enterobacteriaceae*, летальность составляет 25-35%; летальность при пневмонии, вызванной *S. aureus* - 15-35%, анаэробами в сочетании с грамм(-) бактериями - 10-20%, аналогичный показатель при НП, вызванной *H.influenzae* и *S.pneumoniae* [2, 91, 97, 122].

Большинство случаев неэффективного лечения НП связано с наличием таких полирезистентных возбудителей, как *P. aeruginosa*, представителей рода *Acinetobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter* и MRSA [59, 88, 92, 93].

Наиболее важными факторами для прогнозирования вероятной этиологии НП являются продолжительность ИВЛ и предшествующая АБТ. Особенностью НП в отделении интенсивной терапии является то, что она, как правило, развивается на фоне применения антибиотиков широкого спектра действия. Это приводит к значительному изменению микроэкологии. за счет элиминации нормальной микрофлоры человека, и ее место на коже и слизистых оболочках дыхательных путей занимают устойчивые госпитальные штаммы бактерий [12,15,97,99,173].

Более чем в 90% случаев НП имеет бактериальное происхождение. Вирусы, грибы и простейшие характеризуются минимальным «вкладом» в этиологию заболевания. За последние два десятилетия произошли существенные изменения в эпидемиологии НП. В раннюю антибиотическую эру, когда врачу был доступен только пенициллин, около 65% всех НИ, включая и НП, приходилось на стафилококки. Внедрение в клиническую практику пенициллиназорезистентных 0-лактамов снизило актуальность стафилококковой НИ, но возросла роль аэробных грамм(-) бактерий (60%), которые потеснили грамм(+) возбудителей (30%) и анаэробы (3%). Начиная с этого времени полирезистентные грамм(-) микроорганизмы (аэробы кишечной группы и синегнойная палочка) выдвигаются в число наиболее актуальных нозокомиальных патогенов. В настоящее время отмечается возрождение грамм(+) микроорганизмов как актуальных нозокомиальных возбудителей с увеличением числа резистентных штаммов стафилококков и энтерококков [9, 25, 59, 66, 92, 174, 176].

Патогенез НИ состоит, главным образом, в

микроаспирации микрофлоры ротоглотки. Исследования свидетельствуют, что даже в отсутствие нарушений сознания и акта глотания человек во время сна может аспирировать небольшие количества секрета ротоглотки. В нормальных условиях это, как правило, не приводит к серьезным последствиям, поскольку у здорового индивида микрофлора ротоглотки представлена доброкачественными сапрофитами. Однако в случаях развития травмы или заболевания внутренних органов микробное представление ротоглотки драматично смещается в сторону грамотрицательных микроорганизмов. Последнее является следствием потери клетками слизистой ротоглотки поверхностного фибронектина и «обнажения» соответствующих рецепторных образований, аффинных к грамотрицательным микроорганизмам, которые в нормальных условиях оказываются «занятыми» фибронектином [8, 25, 35, 50, 59, 97, 176].

Современные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что, по крайней мере, в 50% случаев при НП удается выделить более одного микроорганизма [15, 52, 66, 99]. С другой стороны, даже используя современные агрессивные методы диагностики (браш-биопсия слизистой с использованием «защищенной» щетки, мини-БАЛ, трансторакальная тонкоигольная биопсия), практически в половине случаев не удается выделить возбудитель НП [9, 59, 66, 118, 157].

При пневмонии, развившейся в отделениях общего профиля у больных без факторов риска, и «ранней» ВАП (ИВЛ < 5 дней) основными возбудителями являются микроорганизмы, в норме колонизирующие слизистые оболочки полости рта и верхних дыхательных путей: *St.pneumoniae*, *H. influenzae*, *S.aureus*. Эти микроорганизмы, как правило, высокочувствительны к антибактериальным препаратам [12, 96, 97, 112, 176].

При поздних ВАП (ИВЛ > 5 дней) и пневмониях, возникших у больных в отделениях общего профиля при наличии факторов риска основные возбудители - госпитальные штаммы: *P.aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *S.aureus* (преимущественно MRSA). *Enterobacteriaceae*. Практически все возбудители поздних ВАП обладают сложными и разнообразными механизмами устойчивости к антибактериальным препаратам, поскольку такие пневмонии, как правило, возникают на фоне длительной терапии или профилактики антибиотиками широкого спектра действия [35, 97, 98, 100, 109, 145].

P.aeruginosa занимает ведущее место среди грамотрицательных возбудителей НП. Обладает склонностью к быстрому развитию резистентности ко всем известным типам антибактериальных препаратов, которая на фоне монотерапии достигает 30-50% случаев. Механизмы резистентности связаны с особенностями трансмембранных транспортных систем, находящихся под контролем генетических мутаций, а так же наличием передаваемых с помощью плазмид металло-Р-лактамаз, активных в отношении карбапенемов, антисинегнойных пенициллинов и цефалоспоринов [141]. За последнее время увеличивается число штаммов *P.aeruginosa* резистентных к Пиперациллину, Цефтазидиму, Цефепиму, Имипенему и Меропенему,

аминогликозидам и фторхинолонам. Положительный эффект комбинированной терапии остается спорным. Имеется единственное сообщение о снижении риска смерти при комбинации карбапенема с аминогликозидом от инфекции, вызванной синегнойной палочкой [92, 93, 115, 116, 129].

Нозокомиальные штаммы *P.aeruginosa*, выделенные в российских ОРИТ в 2002-04 гг., отличались высокой частотой резистентности ко всем классам антибиотиков. Из Р-лактамов наибольшей активностью обладали Меропенем и Имипенем, однако, уровень резистентности к ним составил 41,4% и 39%, соответственно. Нозокомиальные штаммы *P.aeruginosa* также отличались высокой частотой резистентности к аминогликозидам: к Гентамицину были нечувствительны 74,7%, к Амикацин - 41,4% изолятов. Фторхинолоны также обладали невысокой активностью: 65% синегнойных палочек были нечувствительны к Ципрофлоксацину. Наибольшую активность в отношении нозокомиальных штаммов *P.aeruginosa* проявлял Полимиксин, нечувствительными к которому были всего 5,8% изолятов [30, 32, 33, 34, 55, 56].

За анализируемый 10-летний период времени (1995-2004 гг.) у нозокомиальных изолятов синегнойной палочки в российских ОРИТ отмечено драматическое нарастание частоты резистентности к Цефтазидиму (на 21,6%), Амикацину (на 28,9%) и к Ципрофлоксацину (на 46,9%) [19, 30, 32, 33, 34, 55, 56].

Представители рода *Acinetobacter*, несмотря на меньшую вирулентность по сравнению с *P.aeruginosa*, представляют проблему из-за присущей им резистентности к большинству антибиотиков. Арсенал антибактериальных препаратов, активных в отношении *Acinetobacter* невелик. Он включает карбапенемы, сульбактам (компонент комбинированного препарата Цефоперазон-сульбактам с прямым антибактериальным эффектом в отношении *Acinetobacter*) и Полимиксин. Чувствительность *Acinetobacter* к аминогликозидам варьирует в широких пределах, причиной неудовлетворительных результатов лечения мо

жет быть низкая проницаемость последних в легочную ткань [30, 32, 33, 34, 55, 56, 145].

Основные проблемы резистентности нозокомиальных штаммов энтеробактерий связаны с выработкой БЛРС. На сегодняшний день описано более 350 различных Р-лактамаз, из них более 100 способны разрушать цефалоспорины широкого спектра, что обуславливает резистентность к цефалоспорином I-IV поколений и Азтреонаму [19, 44, 55, 115, 116]. Доказано, что выработка БЛРС нозокомиальными патогенами приводит к достоверному ухудшению исхода инфекции: повышению летальности, длительности госпитализации и стоимости лечения [55, 92, 93, 97].

В исследовании NPR.S в 1995-96 гг. было обнаружено, что около 30% штаммов *Kpneumoniae* в ОРИТ вырабатывали БЛРС. Было отмечено стремительное нарастание резистентности к цефалоспорином I-IV поколений за счет выработки БЛРС (около 60% в 1996-97 гг. и 84,3% в 2002-04 гг.), а также распространение продукции БЛРС среди *E.coli* (15,8% и 54,7%, соответственно), *Proteus spp.* (18,9% и 60,9%, соответственно) и ряда других энтеробактерий [19, 30, 32, 37, 55, 56, 92].

Частота распространения БЛРС-продуцирующих нозокомиальных штаммов энтеробактерий в российских ОРИТ значительно превосходит аналогичные показатели в других странах. Частота выработки БЛРС у нозокомиальных штаммов *Kpneumoniae* в 2004 г. (NNIS, США) составила 20,6%, а частота выделения БЛРС-продуцирующих *E.coli* за указанный период оставалась стабильной и составляла около 6% [67,68]. По распространенности БЛРС-продуцирующих штаммов энтеробактерий Россия занимает лидирующее место в Европе (59,4%), значительно опережая Грецию (27,4%), Португалию и Хорватию (15,5% и 15%) и Турцию (13%), в то время как в скандинавских странах, Германии и Нидерландах частота выработки БЛРС среди указанных возбудителей составляет менее 5% [37, 92, 116, 143].

Штаммы, вырабатывающие БЛРС, также часто имеют гены резистентности к АБЛС других классов (аминогликозиды, фторхинолоны), это подтверждается данными о высокой частоте ассоциированной резистентности у БЛРС-продуцирующих энтеробактерий (91,8% - к Гентамицину, 29,9% - к Ципрофлоксацину) [92,116,144]. Гарантированно преодолеть указанный механизм резистентности удастся только путем применения карбапенемов и, в определенных случаях, Цефоперазо-на/сульбактама.

При анализе динамики антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов *Kpneumoniae* и *E.coli*, выделенных в ОРИТ российских стационаров в 1995-2004 гг., следует отметить выраженное в различной степени нарастание частоты резистентности к цефалоспорином III поколения и Гентамицину. Отмечено появление и стремительное распространение резистентности к Амикацину (0-23,3% и 1-14,7%) и Ципрофлоксацину (2- 30,7% и 1-51%) у *Kpneumoniae* и *E.coli* соответственно (30, 32, 33, 34, 37).

Особенностью профиля антибиотикочувствительности нозокомиальных штаммов *P.mirabilis*

является сохранение высокой активности ингибиторозащищенных 0-лактамов: Цефоперазо-на/сульбактама и Пиперациллина/тазобактама. Все исследованные протеи были чувствительны к карбапенемам. Из фторхинолонов наиболее высокой активностью обладал Левофлоксацин (74,8%). Из аминогликозидов более высокая активность отмечена у Амикацина (75,3%). В целом, нозокомиальные *P.mirabilis*, несмотря на относительно высокую частоту продукции БЛРС (38,9%), обладали более благоприятным профилем чувствительности к АБЛС, по сравнению с *K.pneumoniae* и *E.coli* [30, 32, 33, 34].

По данным исследования «РЕЗОРТ» роль штаммов *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.* и *Morganella spp.* в этиологии НИ в ОРИТ относительно невелика: менее 10% среди всех грамотрицательных бактерий. Гиперпродукция хромосомных р-лактамаз и связанная с этим резистентность к ингибиторозащищенным пенициллинам и цефалоспорином I-III поколений отмечалась более чем у 40% штаммов *Enterobacter spp.* Наибольшей активностью в отношении микроорганизмов данной группы обладали карбапенемы. Сравнительно высокой активностью в отношении *Enterobacter spp.* обладали фторхинолоны, Це- фепим, Амикацин [30, 32, 33, 34].

S.aureus является одним из важнейших возбудителей НИ. В настоящее время роль *S.aureus* в этиологии НИ (в частности бактериемии) в ОРИТ относительно снижается [30, 33, 34, 39], однако, по данным Национальной системы по контролю НИ (NNIS, США) *S.aureus* по-прежнему ответственен за 12% всех НИ, 19% послеоперационных раневых инфекций, 16% инфекций кровотока и 20% НИ [12, 14, 39 138, 163].

Причинами распространенности НИ, вызванных *S.aureus.*, являются с одной стороны относительно высокая вирулентность данного возбудителя, а с другой - распространение MRSA, которые отличаются особым механизмом резистентности к Р-лактамам антибиотикам - изменением пенициллинсвязывающего белка клеточной стенки ПСБ 2'. Эти белки кодируются *meek* геном. Штаммы, экспрессирующие ген, устойчивы ко всем Р-лактамам и многим другим антистафилококковым антибиотикам. MRS A характеризуются резистентностью ко многим Р-лактамам, а также частой устойчивостью и к другим классам АБЛС (аминогликозиды, фторхинолоны) [14, 39, 45].

По данным российских исследований распространенность MRSA значительно варьирует - от 0% до 90%. Наиболее высокая встречаемость MRSA отмечается в ожоговых, ортопедических и реанимационных отделениях. По результатам исследования «РЕЗОРТ» распространенность MRS A в ОРИТ, в среднем, составила 49,9% [39]. При этом отмечено увеличение доли MRS A по сравнению с 2000-01 гг., когда такие штаммы в среднем, составляли 34% [30, 33,34,39, 45].

Исследование «РЕЗОРТ» подтвердило ожидаемую высокую частоту ассоциированной резистентности стафилококков к АБЛС других химических групп: от 34,1% для Мок- сифлоксацина до 53,5% для Хлорамфеникола. Для штаммов MRS A

частота ассоциированной резистентности к указанным АБЛС составила от 67,1% до 82,7%, соответственно [30, 45].

Исследованные нозокомиальные *S.aureus* (включая MRSA) сохраняли 100%- чувствительность к Линезолиду, Ванкомицину и Мупицину. Резистентность к Рифампицину по данным «РЕЗОРТ» составила 20,3%, а среди штаммов MRSA - 33,7%, в то время как в 2000-01 гг. Рифампицин был активен в отношении 96% нозокомиальных штаммов *S.aureus* [10, 30, 39, 45].

St.pneumoniae и *H.influenzae* вызывают раннюю НП у больных без факторов риска. При поздних пневмониях их обнаруживают редко. В настоящее время многие штаммы *St.pneumoniae* устойчивы к Пенициллину-, а некоторые из них и к другим антибиотикам, включая цефалоспорины, макролиды, Тетрациклин и Клиндамицин [105, 112]. Все множественнорезистентные штаммы *St.pneumoniae* сохраняют чувствительность к Амоксициллину/клавуланату и респираторным фторхинолонам. Устойчивость *H.influenzae* к антибиотикам помимо Пенициллина и Ампициллина встречается достаточно редко и не представляет проблемы [94, 96].

Значение *Enterococcus spp.* при НИ определяется не столько распространенностью данного возбудителя (около 5% НИ), сколько его резистентностью к наиболее часто назначаемым в клинике препаратам. Энтерококки обладают природной резистентностью к цефалоспорином, а также могут вырабатывать устойчивость практически ко всем классам антибиотиков, включая пенициллины, аминогликозиды и гликопептиды [30, 32, 33, 34, 97].

По данным исследования «РЕЗОРТ» из энтерококков наиболее часто выделялись *Enterococcus faecalis* (53,9%) и *Enterococcus faecium* (33,9%) [21,30].

Резистентность *Enterococcus spp.* к пенициллинам (Ампициллину) составила 37,5%, высокий уровень устойчивости к Гентамицину и Стрептомицину проявляли соответственно 57,7% и 48,9% штаммов. Фторхинолоны также отличались невысокой активностью в отношении энтерококков - 79,3% штаммов были нечувствительны к Ципрофлоксацину. Резистентность к Ванкомицину составила лишь 1,9%. Все штаммы были чувствительны к Линезолиду [21,30, 41, 75]

НП, вызванная грибами, *Candida spp.* и *Aspergillus fumigatus*, у людей с нормальным иммунитетом встречается редко, однако может развиваться после трансплантации органов или на фоне нейтропении. Наличие *Candida albicans* и других *Candida spp.v*, аспиратах из трахеи обычно отражает колонизацию дыхательных путей, а не наличие пневмонии, поэтому противогрибковая терапия в таких случаях обычно не требуется [30, 33, 34, 120].

Изложенные закономерности этиологии пневмоний в отделениях интенсивной терапии носят достаточно общий характер. Для установления вероятных возбудителей решающее значение имеют данные микробиологического мониторинга, а также знание превалирующей микрофлоры и ее чувствительности в каждом отделении интенсивной терапии.

Важным является проведение микробиологической диагностики, однако, к сожалению, возможности ее ограничены. Это обусловлено сложностью получения адекватного материала из очага инфекции. Наиболее доступным материалом для бактериологического исследования у больных пневмонией является мокрота при глубоком откашливании. Однако не у всех больных присутствует продуктивный кашель, особенно в ранние сроки заболевания. Кроме того, при свободном откашливании материал неизбежно контаминирован флорой верхних дыхательных путей и полости рта, что затрудняет интерпретацию полученных результатов. Сложности бактериологической диагностики обусловлены также тем, что полученный материал необходимо исследовать в максимально быстрые сроки (не позднее 2 часов) [7, 35, 66, 97, 118, 176].

В случае если не удастся получить пригодные для изучения образцы мокроты или пневмония принимает тяжелое течение, следует рассмотреть возможность получения материала с помощью инвазивных методов (фибробронхоскопия). Инвазивные методы, безусловно показаны у пациентов, находящихся на ИВЛ [9,35,66, 118, 122].

Исследование гемокультуры является информативным методом этиологической диагностики пневмонии, однако бактериемия выявляется только у 15-25% больных. У больных НП в связи со значительным разнообразием этиологии, после установления клинического диагноза в максимально ранние сроки (оптимально до начала антибиотикотерапии) должна быть проведена микробиологическая диагностика, включающая: забор крови для получения гемокультуры; забор мокроты для проведения бактериологического исследования [9, 35,66, 118, 120, 130].

Забор мокроты может быть осуществлен при свободном откашливании либо с помощью инвазивных методов (бронхоскопия). У больных на ИВЛ материал получают при бронхоскопии (жидкость, полученная при проведении бронхоальвеолярного лаважа или материал, полученный с использованием «защищенных» щеток). Низкой диагностической ценностью отличаются результаты, полученные при изу-

чении транстрахеального аспирата, мазков, полученных из интубационных трубок, зева, трахеостомы [35, 65, 118, 120, 122, 130].

Для оценки значимости результатов бактериологического исследования необходимы данные о количественном содержании выделенных микроорганизмов (обсемененности мокроты). Наибольшую диагностическую значимость имеют результаты исследования материала, полученного с помощью «защищенных» щеток или при бронхоальвеолярном лаваже: диагностически значимое количество микроорганизмов составляет 10 КОЕ/мл и 10⁴ КОЕ/мл соответственно. Менее значимы результаты исследования мокроты, полученной при свободном откашливании или при эндотрахеальной аспирации (10-10⁶ КОЕ/мл) [35, 66, 118, 120].

Серьезность прогноза при НП, потенциальная полиэтиологичность заболевания, а также объективные трудности клинической микробиологии в верификации этиологии значительного числа случаев болезни побудили к созданию ряда национальных руководств по антимикробной химиотерапии НП [4, 50, 57, 176].

Эмпирическая терапия тяжелых пневмоний. В условиях высокой, постоянно нарастающей резистентности микробной флоры, ключевое значение имеет эффективность антибактериальной терапии (АБТ) на самом раннем этапе, а ее коррекция через 2-3 суток после начала заболевания может не сказаться на результатах лечения. Поэтому раннее назначение пациенту с НП адекватной эмпирической АБТ значительно снижает летальность и улучшает прогноз. Этот постулат положен в основу современного подхода к построению антибактериальной терапии НП [50, 65, 90, 97, 98].

При выборе эмпирической терапии НП следует учитывать данные о наиболее вероятных возбудителях в данном лечебном учреждении (подразделении больницы) и их чувствительности к антибиотикам; тяжесть состояния больного; продолжительность госпитализации и/или ИВЛ до момента развития пневмонии; предшествующую антибактериальную терапию; фармакокинетические и фармакодинамические особенности назначаемого антибиотика или антибиотиков, спектр их активности; первичную микробиологическую оценку биологических субстратов - микроскопия с окраской по Грамму (мокрота, промывные воды бронхов и т. д.) [36, 65, 79, 157].

Общий подход к ведению пациентов с НП основывается на выполнении ряда мероприятий. Диагностические исследования, направленные на уточнение нозологического диагноза (исключение синдромосходных заболеваний), идентификацию возбудителя, оценку тяжести заболевания. Неотложное начало адекватной антибактериальной терапии после взятия материала для микробиологического исследования [36, 150]. Дополнительные мероприятия - профилактика эндогенного и экзогенного инфицирования, симптоматическая и патогенетическая терапия, профилактика (коррекция) органной дисфункции и/или септического шока [1, 7, 9, 65, 66, 153].

Необходимо обеспечить своевременное начало эффективной АБТ. Доказано увеличение летальности

при необходимости коррекции АБТ на 2-3 сутки по сравнению с теми случаями, когда правильный выбор антибиотиков был сделан на старте лечения. Максимально допустимый промежуток времени между подозрением на наличие НП и введением антибиотиков не должен превышать 4 часа [2, 36, 50, 97, 98, 150].

На раннем этапе выбор тактики АБТ строится на клинических данных. Наиболее приемлемой комбинацией критериев для диагностики пневмонии является появление новых или распространение имеющихся инфильтративных изменений на рентгенограмме легких в сочетании с двумя из следующих клинических проявлений инфекции: повышение температуры тела более 38° С, лейкоцитоз или лейкопения, выделение гнойной мокроты. На фоне ИВЛ к перечисленным признакам инфекции добавляется снижение оксигенации крови [16, 36, 50, 97].

Рекомендации по эмпирической терапии НП являются в значительной степени условными, планирование такой терапии должно основываться на локальных данных об этиологической структуре госпитальных инфекций и частоте распространения антибиотикорезистентности среди основных возбудителей [5, 50, 90, 97, 98, 162]. Однако некоторые тенденции определяются типом и сроками развития НП.

Ключевым моментом в выборе стартовой эмпирической АБТ является выявление факторов риска в отношении присутствия полирезистентной микрофлоры. К факторам риска относятся позднее начало НП (> 5 дней с момента госпитализации), высокая частота полирезистентной инфекции в данном отделении, курс АБТ в предшествующие 3 мес., хронический гемодиализ, иммунодефицитные состояния вследствие заболеваний или на фоне лечения. Все эти пациенты должны рассматриваться, как пациенты с высоким риском присутствия полирезистентной микрофлоры, и получать соответствующее лечение, не зависимо от сроков выявления НП [10, 16, 36, 46, 67, 97, 156].

Первая группа - НП, развившаяся у пациентов в отделениях общего профиля, без факторов риска (т.е. без предшествующей антибактериальной терапии или профилактики) или «ранняя» ВАП любой тяжести без факторов риска инфицирования полирезистентными возбудителями

Возможными возбудителями в этом случае являются *St. Pneumoniae*, *H. influenzae*, *MSSA*, чувствительные энтеробактерии: *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Enterohacter pps.*, *Proteus pps.*

Serratia marcescens. Средствами выбора эмпирической терапии могут быть: Цефтриаксон или Левофлоксацин или Амоксицил-лин/клавулановая кислота или Эртапенем [90, 112 140, 146, 161].

Вторая группа - «поздняя» ВАП в ОРИТ или пневмония в отделениях общего профиля при наличии факторов риска (предшествующая антибактериальная терапия, полирезистентные возбудители). Основным фактором, определяющим эмпирическую терапию НП у данной категории пациентов, является высокая вероятность этиологической роли *P.aeruginosa* и других неферментирующих микроорганизмов. Возможные возбудители: патогены, перечисленные выше и множественнорезистентные возбудители:

Ps. aeruginosa,
Kl.pneunioniae, *Acinetobacter species*, MRSA, *Legionella pneumophila* [16, 50, 67, 98, 109, 110, 140].

Однако, прогнозирование этиологии и уровня антибиотикорезистентности возбудителя в какой-то степени возможно лишь на основании локальных данных о структуре госпитальных инфекций [2, 18, 52, 53, 54, 69, 112]. Вот почему для этой категории пациентов приведены антибактериальные препараты и их комбинации, обеспечивающие максимально широкий спектр антимикробной активности, включая и *P.aeruginosa*. Выделить же препараты выбора, альтернативные или резерва в данной ситуации, очевидно, не представляется возможным. Средствами выбора эмпирической терапии могут быть: антисинегнойные цефалоспорины (Цефепим, Цефтазидим) или карбапенемы (Имипене.м/Меропенем) в комбинации с антисинегным фторхинолоном (Ципрофлоксацин, Левофлоксацин) или аминогликозидами (Амикацин, Тобрамицин), третьим компонентом схемы является Линезолид или Ванкомицин [31,36, 69, 154, 156].

Важным моментом оптимизации эмпирической терапии пневмонии, во многом определяющим ее эффективность, является адекватность режима дозирования антибактериальных препаратов. В

результате проведенных экспериментальных фармакокинетических и фармакодинамических исследований были установлены параметры, определяющие и прогнозирующие клиническую эффективность антибиотиков. Прогноз эффективности лечения основывается на сопоставлении сывороточных концентраций антибиотика со значениями минимально подавляющих концентраций для наиболее значимых возбудителей инфекций [79, 112, 150].

Тяжелое течение НП, особенно у пациентов ОРИТ, находящихся на ИВЛ, требует скорейшего применения наиболее мощных антибиотиков, активных в отношении вероятных возбудителей. Единственное, что нуждается в пояснении, так это «противостояние» монотерапии и комбинированного лечения. Комбинированная терапия единодушно назначается в случаях тяжелой пневмонии или при НП, сочетающейся с известными специфическими факторами риска. В подобных клинических ситуациях резон очевиден - назначаемая терапия должна перекрыть максимально широкий спектр нозокомиальных патогенов и обладать свойством «двойного перекрытия» в отношении *P.aeruginosa*. При этом есть надежда, что назначаемые известные комбинации антибиотиков обладают аддитивным или, возможно, синергидным действием в отношении синегнойной палочки [7, 69, 109, 110, 150, 154].

Безусловно, существует значительная разница в характере микрофлоры и ее устойчивости к антибактериальным препаратам как между различными медицинскими учреждениями, так между отделениями в одной и той же больнице. Для построения схемы стартовой эмпирической терапии необходимо иметь данные об особенностях местной микрофлоры. Для этого в идеале каждый стационар и каждое отделение интенсивной терапии должно опираться на результаты антибиотикограммы, обновляемой так часто как это только возможно [52,53, 54].

Литература

1. Абдоминальная хирургическая инфекция: клиника, диагностика, антимикробная терапия: Практическое руководство/ Под ред. В.С. Савельева. Б.Р. Гельфанда. М.Литтерра, 2006,168с.
2. Белобородов В.Б. Современные подходы к совершенствованию антимикробной терапии тяжелых инфекций. // Клиническая фармакология и терапия. - 2005. - № 2. - С. 10-15.
3. Бодман К.-Ф., Лоренц Дж., Бауэр Т.Т., Эвиг С. Нозокомиальная пневмония: профилактика, диагностика, лечения. // КМАХ. - 2004. -№ 1. - С. 92-102.
4. Власова Н.В., Мултых И.Г., Гречишкин А.И. Опыт создания протоколов антибактериальной терапии в многопрофильном стационаре. // КМАХ. - 2003. - № 2. - С. 183-191.
5. Галкин Д.В. Оптимизация антибактериальной терапии сепсиса в многопрофильных стационарах.: Автореферат. дис...канд. мед. наук - Смоленск.: 2005. - 26 с.
6. Гельфанд Б.Р., Белоцерковский Б.З., Проценко Д.Н. Нозокомиальная пневмония в хирургии. Методические рекомендации РАСХИ//Москва, 2004. -43 с.
7. Деллинджер Р.Ф., Карле Ж.М., Мазур Г. Рекомендации по ведению пациентов с тяжелым сепсисом и септическим шоком // КМАХ. - 2005. - № 1 - С. 208-234.'
8. Дехнич А.В. Оптимизация выбора антибиотиков при нозокомиальных инфекциях, вызванных *Staphylococcus aureus*, на основе данных многоцентрового исследования.: Автореферат. дис...канд. мед. наук - Смоленск.: 2002. - 24 с.
9. Инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии. // Клиническая фармакология и терапия. - 2004. - № 2. - С. 5-11.
10. Захарова Ю.А., Сидоренко С.В. Молекулярно-генетическое типирование полиантибиотикорезистентных штаммов *Staphylococcus haemolyticus*, циркулирующих в многопрофильном хирургическом стационаре. // Материалы X Междунар. конгр. МАКМАХ/ESCMID по антимикробной терапии. - М., 2008. - С. 20.
11. Захарова Ю.А., Фельдблюм И.В., Николаева А.М Совершенствование эпидемиологического надзора за гнойно-септическими инфекциями на основе оптимизации микробиологического мониторинга. / Методические рекомендации. - Пермь, 2008. -

12. Захарова Ю.А., Фельдблюм И.В. Внутрибольничные инфекции: вопросы терминологии и современной классификации. //Эпидемиология и вакиинопрофилактика. - 2009. - № 1 (44) - С. 2-29.
13. Касимов Х.М., Хаджибаев А.М., Шукуров Б.И., Борисова Е.М. Оценка затратно-эффективного механизма медикаментозного лечения в клинике на основе обеспеченности больного лекарственными средствами. // Вестник экстренной медицины. - 2008. -№2.-С.16-19.
14. Козлов Р.С. Выбор антибиотиков при нозокомиальных инфекциях в отделениях интенсивной терапии на основе данных многоцентрового исследования резистентности грамотрицательных возбудителей.: Автореферат. дис...канд. мед. наук - Смоленск.: 1998. - 23 с.
15. Козлов Р.С., Стецюк О.У., Андреева И.В. Современные тенденции антибиотикрезистентности возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ России: что нас ждет дальше?//КМАХ. - 2007.-№ 4.-С.
16. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Available from: <http://www.antibiotic.ru/iacmac>.
17. Иоников В.Е. Дифференциальная диагностика пневмоний и выбор антибактериальной терапии. И Клиническая фармакология и терапия. - 2009. - № 5. - С. 10-14.
18. Решедько Г.К., Гудкова Л.В., Ильина В.Н. Влияние потребления аминокликозидов на резистентность нозокомиальных грамотрицательных возбудителей в российских стационарах. // Клиническая фармакология и терапия. - 2004. - № 5. - С. 30-34.
19. Решедько Г.К., Козлов Р.С. Состояние резистентности к антиинфекционным препаратам в России. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. / Под ред. Страчунского Л.С., Белоусова Ю.Б., Козлова С.Н. Смоленск. 2007. С. 32-46.
20. Решедько Г.К. Нетилмицин: необходимый элемент "комбинированной треапии нозокомиальных инфекций. И Инфекции и антимикробная терапия. - 2007. - № 1. - С. 4-7.
21. Решедько Г.К., Рябкова Е.Л., Кречикова О.И. Антибиотикорезистентность грамотрицательных возбудителей нозокомиальных в отделениях реанимации и интенсивной терапии России И КМАХ. - 2008. - № 1. - С.
22. Розанова С.М., Руднов В. А., Перевалова Е.Ю. Сравнительный анализ этиологии и антибиотикорезистентности основных возбудителей нозокомиальных инфекций в ОРИТ различного профиля города Екатеринбурга. И КМАХ. - 2005. - № 7. - С.410- 418.
23. Розанова С.М., Шилова В.П., Перевалова Е.Ю. Этиология госпитальных инфекций в ОРИТ Екатеринбурга: тенденции 2007 года // КМАХ. - 2007. - № 4. - С.
24. Руднов В.А. Вентилятор-ассоциированная пневмония: дискуссионные вопросы терминологии, диагностики и эмпирической антибиотикотерапии.//КМАХ.-2001.-№3,-С. 198-207.
25. Руднов В.А., Карпун Н.А., Демешенко В.А. Профилактика госпитальных инфекций нижних дыхательных путей в ОРИТ: оценка результатов собственных исследований. // Анестезиология и реаниматология. - 2006.
26. Рябкова Е.Л. Оптимизация терапии нозокомиальных инфекций вызванных Klebsiella pneumoniae в стационарах России.: Автореферат. дис...канд. мед. наук - Смоленск.: 2006.-23 с.
27. Сидоренко С.В., Резван С.П., Грудина С.А. Результаты многоцентрового исследования чувствительности стафилококков к антибиотикам в Москве и Санкт-Петербурге. // Антибиотики и химиотерапия. - 1998. -№ 7. - С. 15-25.
28. Сидоренко С.В. Тенденции в распространении антибиотикорезистентности среди грамположительных микроорганизмов и перспективы ее преодоления. / 'Клиническая фармакология и терапия. - 2006. - №2. - С. 7-13.
29. Страчунский Л.С., Дехнич А.В., Эдельштейн И.А. Эпидемиология антибиотикорезистентности нозокомиальных штаммов Staphylococcus aureus в России: результаты многоцентрового исследования. // Клини Микробиол Антимикроб Химиотер. - 2002. -№ 4.-С. 325-336.
30. Страчунский Л.С., Решедько Г.К. Рекомендации по оптимизации антимикробной химиотерапии нозокомиальных инфекций, вызванных грамотрицательными возбудителями в ОИТР. / Пособие для врачей. - Смоленск. Боргес. - 2002. -22с.
31. Чучалин А.Г., Сиропальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Пособие для врачей // Москва 2005. - 54с.
32. Хаджибаев А.М. Борисова Е.М., Касимов Х.М., Зуева Е.Б. Рационализация антибиотикотерапии в медицинском стационаре и компьютерный мониторинг бактериологических исследований. // Вестник экстренной медицины. -2009. - № 1. - С. 5-8.
33. Хаджибаев А.М., Борисова Е.М., Зуева Е.Б., Касимов Х.М. Реализация медикаментозного обеспечения в стационаре. / Метод рекомендации Ташкент. - 2009. -10 С.
34. Хаджибаев А.М., Борисова Е.М. Госпитальная инфекция в РНЦЭМП - состояние проблемы и пути решения. Респ. научно- прак. конф.«Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи», С., 2008. - С. 45-47.
35. Яковлев С.В. Современные проблемы антибактериальной терапии госпитальных инфекций: «горячие точки» резистентности // Медицинские новости. - 2005. - № 3. - С. 37-43.
36. Яковлев С.В., Белобородов В.Б., Сидоренко С.А. Анализ адекватности стартовых эмпирических режимов антибактериальной терапии при тяжелых нозокомиальных инфекциях (исследование АСЭТ). // Клиническая фармакология и терапия. - 2006. - № 2.-С. 14-51.
37. A Guide to Infection Control in the Hospital. An official publication of the International Society for Infection Diseases. 2th Edition // Editors: R.Wenzel. T.Brewer, J.-P Butzler. DC Dacker Inc. Hamilton, London, 2000.
38. American Thoracic Society; Infectious Diseases Society of America. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia// Am. J. Resp. Crit. Care Med. - 2005.-Vol. 171.—P. 388-416.
39. Campbell G.D., Niederman M.S., Broughton W.A., Cunha B.A. Nosocomial pneumonia. Diagnostic and therapeutic considerations // Med Clin North Am. 2001. - Vol. 85. - P. 79-114.
40. Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of diagnostic techniques for ventilator-associated pneumonia. // N Engl J Med. - 2006.-Vol. 355.-P. 2619-2630.
41. Canton R., Coque T.M., Baquero F. Multi-resistant Gram-negative bacilli: from epidemics to endemics // Curr. Opin. Infect. Dis. - 2003. -Vol. 16. -P.315-325.
42. Cardo D, Horan T, Andrus M. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. A report from the NNIS System. // Am J Infect Control. - 2004. - Vol. 32. - P. 470-485.
43. Carlet J., Ben Ali A., Chalfine A. Epidemiology' and control of antibiotic resistance in the intensive care unit // Curr. Opin. Infect. Dis. - 2004. -Vol. 17. -P. 309-316.
44. Centres for Disease Control and Prevention National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report. // Am J Infect Control. - 2004.-Vol. 32.-P. 470-485.
45. Cosgrove S.E., Kaye K.S., Eliopoulos G.M. Health and economic outcomes of the emergence of third-generation cephalosporin resistance in Enterobacter species. // Arch. Intern. Med. - 2002. - Vol. 162. - P. 185-190.
46. Craven DE. Preventing ventilator-associated pneumonia in adults: sowing seeds of change. // Chest. - 2006. - Vol. 130. - P. 251-260.
47. Fagon J.Y., Chastre J. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in ALVARDS patients // Eur Respir J. - 2003. - Vol. 42. - P. 77-83.
48. Fowler R.A., Flavin K.E., Barr .1. Variability in antibiotic prescribing patterns and outcomes in patients with clinically suspected ventilator-associated pneumonia. // Chest. - 2003. - Vol. 123. - P. 835-844.
49. Frimodt-Moller N. How predictive is PK/PD for antibacterial agents? // Int J Antimicrob Agents. - 2002. - Vol. 19. - P. 333-339.
50. Gaynes R., Edwards J.R. National Nosocomial Infections Surveillance System. Overview of nosocomial infections caused by gram negative bacilli // Clin. Infect. Dis. -2005. - Vol. 41. -P. 848-854.
- 51.. Giamarellou H. Prescribing guidelines for severe Pseudomonas infections. // J Antimicrob Chemother. - 2002. - Vol. 49. - P. 229-233;
52. Gordon KA, Biedenbach DJ, Jones RN. Comparison of Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae susceptibilities from community-

- acquired respiratory tract infections and hospitalized patients with pneumonia: five-year results for the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. // J Antimicrob Chemother. -2003. - Vol. 52. -P. 1018-1021.
53. Hoban D, Felmingham D. The PROTEKT surveillance study: antimicrobial susceptibility of Haemophilus influenzae and Moraxella catarrhalis from community-acquired respiratory tract infections. // J Antimicrob Chemother. - 2002. - Vol. 50. - Suppl S1. - P. 49-59.
 54. Hospital-acquired pneumonia Guideline Committee of American Thoracic Society and Infection Disease 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. - Vol. 171. -P. 388-416.
 55. Houck PM, Bratzler DW, Nsa W. Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community- acquired pneumonia. // Arch Intern Med. - 2004. - Vol. 164. - P. 637-644.
 56. Ibrahim E.H., Ward S., Sherman G. Experience with a clinical guideline for the treatment of ventilator-associated pneumonia // Crit. Care Med. - 2001,-Vol. 29,-P. 1109-1115.
 57. Iregui M., Ward S., Sherman G. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator- associated pneumonia. // Chest. - 2002. - Vol. 122. - P. 262-268.
 58. Kang CI, Kim SH, Park WB. Bloodstream infections caused by antibiotic-resistant gram-negative bacilli: risk factors for mortality and impact of inappropriate initial antimicrobial therapy on outcome. // Antimicrob Agents Chemother. - 2005. - Vol. 49. - P. 760-766.
 59. Karlowsky JA, Tnornsberry C, Jone ME. Factors associated with relative rates of antimicrobial resistance among Streptococcus pneumoniae in the United States: results from the TRUST surveillance program (1998-2002). // Clin Infect Dis. - 2003. - Vol. 36. - P. 963- 970.
 60. Klompas M. Does this patient have ventilator-associated pneumonia? // JAMA. - 2007. - Vol. 297. - P. 1583-1593.
 61. Koller M.H. Prevention of hospital-associated pneumonia and ventilator-associated pneumonia. // Crit Care Med. -2004. - Vol. 32. - P. 1396-1405.
 62. Kollef MH, Shorr A, Tabak YP. Epidemiology and outcomes of health-care associated pneumonia: results from a large US database of culture-positive pneumonia. // Chest. - 2005. - Vol. 128. - P. 3854-3862.
 63. Kozlov RS, Sivaja OV, Stratchounski LS. 7-years monitoring of resistance of clinical S.pneumoniae in Russia: results of prospective multicenter study (PEHASus). Proceedings of 45th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC). 2005 Dec 15-19: Washington DC, USA. Abstr. C2249.
 64. Livermore D.M. Multiple mechanisms of antimicrobial resistance in Pseudomonas aeruginosa: our worst nightmare? // Clin. Infect. Dis. -2002.-Vol.34.-P.634-640.
 65. Livermore D.M. Bacterial resistance: origins, epidemiology, and impact//Clin. Infect. Dis. -2003. - Vol. 36.-Suppl. 1. -P. S11-S23.
 66. Lorente L, Lecuona M, Jimenez A. Tracheal suction by closed system without daily change versus open system. //Intensive Care Med. -2006.-Vol. 32.-P. 538-534.
 67. Lorenz J., Bormann K.F., Bauer T.T. Nosocomial pneumonia: prevention, diagnosis, treatment.// Pneumologia. - 2003. - Vol. 57. - P. 532-545.
 68. Luna D, Blanzaco, M.S. Niederman Resolution of ventilator-associated pneumonia: prospective evaluation of the clinical pulmonary infection score as an early clinical predictor of outcome. // Crit. Care Med. - 2003. - Vol. 31. - P. 676-682.
 69. Micek S.T., Lloyd A.E., Ritchie D.J. Pseudomonas aeruginosa bloodstream infection: importance of appropriate initial antimicrobial treatment // Antimicrob Agents Chemother. - 2005. - Vol. 49. - P. 1306-1311.
 70. Micek S.T., Heuring T.J., Hollands J.M. Optimizing antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia // Pharmacotherapy. - 2006.-Vol. 26.-P. 204-213.
 71. Moine P, Vercken JB, Chevret S, Chastang C, Gajdos P. Severe community-acquired pneumonia. Etiology, epidemiology, and prognosis factors.//Chest. - 1994.-Vol. 105.-P. 1487-1495.
 72. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) system report, data summary from January 1992 - April 2000, issued June 2000 // Am. J. Infect. Control. - 2000. - Vol. 28. - P. 429-448.
 73. Neuhauser M.M., Weinstein R.A., Rvdman R. Antibiotic resistance among gram-negative bacilli in US intensive care units: implications for fluoroquinolone use // JAMA. - 2003. - Vol. 289. - P. 885-888.
 74. Paterson D.L., Ko W.C., Von Gottberg A. International prospective study of Kl.pneumoniae bacteremia: implications of extended- spectrum-beta-lactamase production in nosocomial infections // Ann. Intern. Med. - 2004. - Vol. 140. - P. 26-32.
 75. Paterson D.L., Bonomo R.A. Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update // Clin. Micro Rev. - 2005. - Vol. 18. - P. 657-686.
 76. Paterson DL. The epidemiological profile of infections with multidrug-resistant Pseudomonas aeruginosa and Acinetobacter species. // Clin Infect Dis. - 2006. - Vol. 43. - Suppl 2. - P. S43-S48.
 77. Peralta G, Sanchez MB, Garrido JC. Impact of antibiotic resistance and of adequate empirical antibiotic treatment in the prognosis of patients with Escherichia coli bacteraemia. // J Antimicrob Chemother. - 2007. - Vol. 60. - P. 855-863.
 78. Rello J, Vidaur L, Sandiumenge A. De-escalation therapy in ventilator-associated pneumonia. // Crit Care Med. - 2004. - Vol. 32. - P. 2183-2190.
 79. Richards MJ, Russo PL. Surveillance of hospital-acquired infections one nation, many states. // J Hosp Infect. - 2007. - Vol. 65. - Suppl 2. -P. 174-181.
 80. Roson B, Caratala J, Dorca J. Etiology, reasons for hospitalization, risk classes and outcomes of community-acquired pneumonia in patient hospitalized on the basis of conventional admission criteria.//Clin Infect Dis-2001. - Vol. 33. - P. 158-165.
 81. Safdar N, Handelsman J, Maki DG. Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A metaanalysis, // Lancet Infect Dis. - 2004. - Vol. 4. - P. 519-527.
 82. Solo'mkin JS, Mazuski JE, Baron EJ. Guidelines for the selection of anti-infective agents for complicated intra-abdominal infections. // Clin Infect Dis - 2003. - Vol. 37. - P. 997-1005.
 83. Shorr AF, Shemer JH, Jackson WL. Invasive approaches to the diagnosis of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis. // Crit Care Med. - 2005. - Vol. 33. - P. 46-53.
 84. Shurland S, Zhan M, Bradham DD. Comparison of mortality risk associated with bacteremia due to methicillin-resistant and methicillin- susceptible Staphylococcus aureus. // Infect Control Hosp Epidemiol. - 2007. - Vol. 28. - P. 273-279.
 85. So L., Lau A., Yam L. et al. Guidelines for the Treatment of SARS // Lancet. - 2003. - Vol. 361.- P. 1615-1617.
 86. Tablan O.C., Anderson L.J., Besser R. Health care Infection Control Practices Advisory Committee, Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing health-care associated pneumonia, 2003: recommendations of the CDC and the Healthcare Infection Control Practices Advisory- Committee. // MMWR Recomm. Rep. - 2004. - Vol. 53. - P. I-36.
 87. Warren DK, Shukla SJ, Olsen MA. Outcome and attributable cost of ventilator-associated pneumonia among intensive care unit patients in a suburban medical center. // Crit Care Med. - 2003. - Vol. 31. - P. 1312-1317.
 88. Wikler MA, Cockrill FR, Craig WA. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: seventeenth informational supplement. // Clinical and Laboratory Standards Institute. - 2007. - Vol. 27. - P. 128.
 89. Woodhead M, Blasi F, Ewig S. European Respiratory Society; European Society' of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. // Eur Respir J - 2005. - Vol. 26. - P. 1138-1180.