

На правах рукописи



Коржова Наталья Владимировна

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

14.01.25 – пульмонология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Благовещенск 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент Войцеховский Валерий Владимирович.

Официальные оппоненты:

Зайкова-Хелимская Ирина Васильевна, доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра госпитальной терапии, профессор;

Кочегарова Екатерина Юрьевна, кандидат медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», лаборатория профилактики неспецифических заболеваний легких, старший научный сотрудник.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится **28 июня 2019 г. в 11:30 ч.**

на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.199.02 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» и Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 675006, Амурская область, г. Благовещенск, ул. Горького, д. 95.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания», <https://cfpd.ru/>

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Приходько Анна Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы и степень ее разработанности

Наиболее распространенная госпитальная инфекция это нозокомиальная пневмония (НП) (Е.Ж. Кузовникова, Н.Б. Вольдшмидт, 2016; В.Б. Белобородов, В.А. Синикин, 2017). Риск развития НП составляет от 0,3 до 20% и более (С.В. Яковлев, Б.З. Проценко, 2003). НП является актуальной проблемой, особенно для пациентов находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). НП ассоциированная с ИВЛ (НПивл), развивается у 22% больных при ИВЛ длительностью более 72 часов (Н.Д. Шайхразиева, 2010). Летальность от НП составляет 10 – 80% и существенно зависит как от особенностей возбудителя НП, так и от правильно назначенного лечения (В.Б. Белобородов, В.А. Синикин, 2017). Трудности диагностики НП обусловлены полиморфизмом клинических проявлений в дебюте болезни и могут приводить к поздней верификации, и соответственно позднему началу антибактериальной терапии, что ухудшает прогноз заболевания (Н.П. Домникова и соавт., 2003). Эмпирическая антибактериальная терапия тяжелых инфекций препаратами, неактивными в отношении возбудителей, приводит к достоверному повышению летальности – примерно в 2 раза (S.T.Nicek, 2005; Garnacho – Montero J., 2003).

В настоящее время наиболее частыми возбудителями НП являются – *Klebsiella spp.* и *Acinetobacter* (24%), реже *Pseudomonas aeruginosa* и *Staphylococcus aureus* (15%) (С.В. Яковлев, 2005, 2015; В.В. Ложкин, 2010). В большинстве случаев этиология носит полимикробный характер, чаще всего это грамотрицательные полирезистентные бактерии, с чем связаны сложность выбора антибактериального препарата для проведения эмпирической терапии и увеличение затрат на лечение (А.Г. Чучалин, 2016).

Не только в разных странах и регионах, но и в разных медицинских учреждениях одного региона НП имеют свои этиологические особенности. Поэтому необходим постоянный мониторинг локальной микрофлоры и ее чувствительности к антибиотикам, постоянное обновление данных для всей больницы и отделений реанимации.

Следует отдавать предпочтение «деэскалационной терапии» (В.Б. Белобородов, 2002; Т.О. Перцева, 2007). Для уменьшения случаев неблагоприятного исхода НП, сокращения сроков лечения в стационаре и ОРИТ, снижения затрат на лечение НП необходимо своевременное начало адекватной терапии антибиотиками (А. Lerma, В. Alvares et al, 2006). С целью минимизации затрат на лекарственное обеспечение при высоком уровне качества оказания медицинской помощи применяются методы фармакоэкономической оценки качества медикаментозного лечения (А.Г. Чучалин, 2016; Е.В. Шаталова, 2016). Целесообразно выявление эффективных и экономически предпочтительных антибиотиков, имеющих лучшее соотношение стоимость/эффективность, а также поиск новых схем лечения и ведения больных для получения высокой эффективности при минимальных затратах.

В настоящее время имеются лишь единичные описания отдельных случаев НП в Амурской области. Работ посвященных системному изучению особенностей НП в стационарах Амурской области нет.

Цель работы

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

Задачи исследования

1. Изучить распространенность, структуру заболеваемости, факторы риска присоединения НП и ее неблагоприятного исхода в специализированных отделениях города Благовещенска и Амурской области.
2. Исследовать особенности локального микробиологического пейзажа, спектр чувствительности и резистентности возбудителей к антибактериальным препаратам у пациентов с нозокомиальной пневмонией.
3. Изучить особенности клиники и бактериологической диагностики нозокомиальной пневмонии у больных реанимационных отделений.
4. Провести сравнительную оценку клинической эффективности четырех схем антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии, расчет их стоимости с последующей оценкой фармакоэкономической эффективности.
5. Применить методы фармакоэкономического анализа для модификации алгоритма эмпирического выбора антибактериального препарата на основании данных локального микробиологического мониторинга.

Научная новизна исследования

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

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

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

Получены современные данные о частоте и факторах риска развития НП у пациентов специализированных отделений и ОРИТ стационаров г. Бла-

говешенска и Амурской области, а также факторах, способствующих летальному исходу.

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

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

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

Впервые в данном регионе была проанализирована фармакоэкономическая эффективность различных режимов антибактериальной терапии НП, и на основании этого предложен модифицированный алгоритм эмпирического антибактериального лечения.

Теоретическая и практическая значимость

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

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

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

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

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

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

Основные положения, выносимые на защиту

1. В Амурской области с низкой плотностью населения на обширных территориях, оказание помощи пациентам с тяжелой соматической патологией осуществляется преимущественно в больницах областного центра. Этим

обусловлена бóльшая заболеваемость нозокомиальными пневмониями в больницах областного центра по сравнению с районными больницами.

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

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

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

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

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

Апробация материалов. Основные положения работы были доложены на XIV региональной научно-практической конференции с международным участием Молодежь XXI века: шаг в будущее, (Благовещенск, 2012, 2013гг), на 5 съезде пульмонологов Дальнего Востока, (Благовещенск, 2013), на XXIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство», (Москва, 2016). 7 съезд пульмонологов Сибири и Дальнего Востока, (Благовещенск, 2017г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 3 в журналах, рекомендованных ВАК.

Личный вклад автора. Материал, представленный в диссертации, получен, обработан, проанализирован лично автором. Обследование и лечение пациентов проведены совместно с врачами бактериологической лаборатории и пульмонологического отделения ГАУЗ АО «АОКБ». Доля участия в сборе материала – 90%, в анализе и систематизации данных – 100%.

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

Внедрение результатов исследования. Внедрены в практику работы специализированных отделений ГАУЗ АО «АОКБ», ОРИТ общего профиля и ОРИТ регионального сосудистого центра, учреждений здравоохранения Амурской области. Используются при проведении практических занятий и лекций со студентами, клиническими ординаторами, врачами, обучающимися на факультете последипломного образования Амурской государственной медицинской академии.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ.

Материалы и методы исследования:

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

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

Изучено 362 истории болезни больных с диагнозом НП находившихся на лечении в стационарах г. Благовещенска и Амурской области (2011 – 2017 гг). Из них на базе ГАУЗ АО «АОКБ» проведено проспективное исследование с целью изучения особенностей клинической картины заболевания, оценки клинической эффективности проведенной антибактериальной терапии и расчета стоимости лечения с последующей оценкой экономической эффективности лечения (118 больных). 120 историй болезни пациентов находившихся в ОРИТ разного профиля изучены ретроспективно для выявления особенностей течения НП в отделениях реанимации. 39 историй болезни умерших больных с диагнозом НП изучены ретроспективно с целью проведения сравнительной характеристики случаев НП с летальным исходом

и выздоровлением, а также выявления факторов риска неблагоприятного исхода заболевания. Ретроспективно изучено 70 историй болезни пациентов с диагнозом НП находившихся на лечении в ГАУЗ АО «ГКБ» г. Благовещенска и 15 историй болезни больных из ЦРБ Амурской области. Кроме историй болезни были отобраны 456 образцов материала (мокрота, бронхиальный смыв) с целью бактериологического исследования для изучения особенностей микробиологического пейзажа стационара (ретроспективный анализ). Пневмонии как осложнение сепсиса исключались из исследования.

В исследование включались больные с подтвержденным диагнозом НП в возрасте старше 18 лет. Диагноз «НП» выставлялся на основании клинико-рентгенологической картины согласно Международной классификации болезней X пересмотра. Как «нозокомиальная» расценивалась пневмония, развивающаяся через 48 часов и более после госпитализации при отсутствии инкубационного периода на момент поступления больного в стационар. 118 больных проспективного исследования были разделены на две группы в зависимости от срока развития НП: *1-я группа*, больные с НП развившейся до 5 суток от момента госпитализации – *ранние пневмонии (РНП)* (n=57); *2-я группа*, больные с НП развившейся начиная с 5 - х суток госпитализации и позже – *поздние пневмонии (ПНП)* (n=61). Подробная характеристика групп будет представлена в главе 1.

Обследование проводилось по единой программе, которая предусматривала оценку клинической картины заболевания, инструментальные и лабораторные исследования (клинические анализы крови и мочи, биохимические исследования, анализ мокроты и бронхиального смыва, бактериологические исследования, рентгенологические методы исследования органов грудной клетки в т.ч. КТ и др.). Уточняли вариант течения госпитальной пневмонии с учетом выраженности основных симптомов в дебюте заболевания (Домникова И.П., Сидорова Л.Д., Непомнящих Г.И. 2003):

1. *Типичный вариант* течения внутрибольничной пневмонии преобладает у пациентов более молодого возраста, без серьезной сопутствующей патологии. НП у этих больных имеет выраженную классическую клинико-рентгенологическую симптоматику, преимущественно полисегментарный и двусторонний характер поражения, часто осложняется абсцедированием.

2. При *скрытом варианте течения ННП* картина основного нелегочного заболевания, протекающего с выраженной воспалительной реакцией, интоксикацией нивелирует симптоматику пневмонии. В значительной части случаев наблюдается несоответствие между выраженным интоксикационно-воспалительным синдромом и отсутствием физикальных данных, характерных для появления легочного инфильтрата. При этом варианте также преобладает полисегментарный и двусторонний характер поражения.

3. *Малосимптомный вариант* НП расценивается как особый, ареактивный вариант пневмонии. Для него характерен пожилой возраст, длительная хроническая патология с развитием полиорганной недостаточности; возникший до операции или в послеоперационном периоде очаг нагноения, частое

развитие сепсиса, длительное нахождение в отделении интенсивной терапии и продолжительная ИВЛ, сочетанный и сложный характер сопутствующей патологии. Это во многом определяет тяжесть общего состояния пациентов до развития НП и большую сложность диагностики последней. У большинства больных отсутствует характерная физикальная симптоматика. Характерная физикальная и рентгенологическая симптоматика пневмонии развивается в более поздние сроки, чем первые 2-3 суток. Преобладает полисегментарная и мелкоочаговая пневмония. Особенности течения этого варианта НП связаны с частым применением до начала пневмонии методов лечения влияющих на выраженность воспалительного процесса (антибиотики, цитостатики, глюкокортикоиды).

Методика фармакоэкономического исследования

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

Каждая группа разбита на подгруппы в зависимости от схемы антибактериальной терапии: 1А – пациенты, получавшие комбинированную терапию: левофлоксацин по 0,5 гр. 2 раза в сутки внутривенно капельно и цефтазидим по 2гр. 3 раза в сутки внутривенно капельно (n= 37). Мужчин – 23 (62,1%), женщин – 14 (37,9%). Средний возраст = 60,5±1,2 лет.

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

2А – больные, получавшие комбинированную терапию: амикацин в дозе 1,5 гр. 1 раз в сутки внутривенно капельно и цефоперазон/сульбактам по 2гр. 3 раза в сутки внутривенно капельно (n= 34). Мужчин – 21 (61,7%), женщин – 13 (38,3%). Средний возраст составил 54,6±1,2 лет.

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

Были проведены два вида анализа: «затрат\эффективность» и «минимизации затрат». Анализ «затрат\эффективность» позволил определить корреляцию между затратами на лечение и его эффективностью, а также выбрать доминантную альтернативу с минимальным коэффициентом затрат\эффективность. Для достижения этой цели проведен клинический анализ эффективности сравниваемых способов лечения; рассчитана сумма расходов на лечение одного больного и коэффициентов эффективности затрат по каждой схеме лечения; проведен сравнительный анализ полученных данных по каждой схеме лечения.

Использован интегральный коэффициент клинической эффективности (ИККЭ), включающий следующие показатели: общее состояние больного, динамику симптомов интоксикационного и бронхитического синдромов, выраженность дыхательной недостаточности, купирование воспалительных изменений в периферической крови, рентгенологическую динамику.

Расчет ИККЭ производили по формуле:
$$\text{ИККЭ} = \frac{K+T+Ч+A+Л+\Phi+P+C}{8}$$

Где: К – кашель; Т – температура тела; Ч – частота дыхательных движений; А – аускультативная симптоматика; Л – количество лейкоцитов в периферической крови; Ф – уровень фибриногена крови; Р – рентгенологическая картина; С – состояние больного. Каждый критерий оценивался как положительный и отрицательный в зависимости от проявления положительной динамики в каждом случае. ИККЭ от 75% до 100% расценивался как высокая эффективность, от 35% до 74% – средняя эффективность, от 0 до 34% – низкая эффективность. Оценка эффективности проводилась после окончания антибактериальной терапии.

Расходы на применение лекарственных препаратов включают в себя затраты: стоимость лекарственного средства; стоимость расходных материалов для его применения; расходы на диагностику; стоимость антибактериальной терапии второго ряда. Курсовая потребность в препаратах рассчитывалась как произведение дозы препарата на количество дней лечения.

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

Для каждой схемы лечения проведен *Анализ «стоимость/эффективность»*. Формула для расчета: $CEA = DC/Ef$, где CEA – соотношение «затрат/эффективность» (затраты на единицу эффективности); DC – прямые затраты (антибактериальные препараты 1-го и 2-го ряда, расходные материалы, диагностика); Ef – эффективность лечения (количество вылеченных больных). При разных затратах и эффективности сравниваемых методов лечения наиболее эффективным с экономической точки зрения считался метод, коэффициент «затрат/эффективность» которого был меньше.

Анализ «минимизации затрат». Сравнивались затраты на каждую схему лечения. Для расчета показателя разницы затрат (CMA) использовали формулу: $CMA = DC1 - DC2$, где DC1 и DC2 – стоимость сравниваемых схем лечения. На основании полученных результатов выбран наиболее экономически рентабельный и эффективный вариант лечения.

Закупка препаратов производилась по результатам аукционов и котировок цен по наименьшей стоимости.

Статистические методы анализа результатов исследования

Анализ проводился с использованием лицензированного пакета программ Statistica 6.1. Использовалась характеристика вариационных рядов с определением средней арифметической (M) и ошибки средней арифметиче-

ской (m). Результаты исследования количественных параметров в группах сравнения представлены в виде $M \pm m$, где M – средняя арифметическая, m – стандартная ошибка среднего значения. Для качественных переменных определяли частоту и долю (%) от общего числа случаев, доверительный интервал. Сравнение групп больных проводилось при помощи t – критерия Стьюдента для количественных переменных и критерия Уилкоксона и критерия χ^2 – для качественных. Все тесты выполнялись для двустороннего уровня статистической значимости $p < 0,05$. Для определения рисков рассчитывались отношение шансов (oddsratio – OR, ОШ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Особенности НП в ГАУЗ АО «АОКБ».

АОКБ – многопрофильное лечебно-профилактическое учреждение Амурской области, в котором оказывается высокотехнологичная медицинская помощь, выполняются инвазивные и неинвазивные методы диагностики и лечения заболеваний, проводятся оперативные вмешательства различной сложности. Стационар рассчитан на 1060 коек: 11 терапевтических отделений, 15 хирургических. В составе больницы функционируют 7 центров, в том числе региональный сосудистый центр (РСЦ). РСЦ включает в свой состав отделение неотложной кардиологии (пациенты с инфарктом миокарда – ОИМ, тромбоэмболией легочной артерии) и отделение неотложной неврологии (пациенты с острым нарушением мозгового кровообращения - ОНМК). В структуре РСЦ предусмотрено специализированное отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) на 24 койки (12 – кардиологических, 12 – неврологических). В состав стационара входит ОРИТ общего профиля на 12 коек: чаще это больные хирургического профиля, требующие экстренных оперативных вмешательств, ИВЛ, пациенты с сочетанной травмой, черепно-мозговой травмой (ЧМТ), ушибами головного мозга, острой кишечной непроходимостью, желудочно-кишечными кровотечениями, с ожоговой болезнью, после эндопротезирования суставов, с сепсисом, с тяжелым течением хронических заболеваний легких и т.д.

1-я группа (пациенты с диагнозом РНП, $n=57$) представлена преимущественно лицами мужского пола – 32 человека (57 % от группы). Средний возраст пациентов составил $59,3 \pm 3,6$ лет. По варианту течения преобладало типичное течение болезни – 46 случаев (80,8% от группы; 40% от общего числа больных) (табл. 1). Больше число больных получали лечение в условиях специализированных отделений – 49 пациентов (85,9% от группы) по поводу различной сочетанной патологии. Наиболее часто встречались: ОНМК – 9, ожоговая болезнь – 7, ЧМТ – 6, заболевания нервной системы (кроме ОНМК) – 7 и заболевания желудочно-кишечного тракта – 6 случаев.

Среди пациентов 2-группы (больные с диагнозом ПНП, $n=61$) преобладали мужчины – 37 пациентов, средний возраст – $58,6 \pm 1,6$ г. Течение НП носило преимущественно малосимптомный и скрытый характер (табл.1), у

больных с тяжелой сочетанной патологией, находившихся в ОРИТ общего профиля и ОРИТ сосудистого центра. В структуре основной патологии наиболее часто встречались: ОНМК – 11 случаев, ожоговая болезнь – 9, черепно-мозговая травма (ЧМТ) – 10, заболевания крови – 8 случаев.

Локализация воспалительного процесса по данным рентгенологического исследования органов грудной клетки отражена в таблице 2.

НП чаще развиваются у пациентов с полиморбидным фоном 85 случаев (72%). В 115 случаях (97,4%) имелся один или несколько факторов риска развития НП (по шкале CPIS). 49 (41,5%) пациентам с НП, в связи с тяжестью основного заболевания требовалась экстренная госпитализация. Наиболее частым фактором риска было экстренное оперативное вмешательство. Из центральных районных больниц, других больниц г. Благовещенск направлены 14 (11,8%) пациентов, с предшествующим применением антибиотиков.

Таблица 1

Вариант течения НП

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

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

Таблица 2

Локализация НП у пациентов ГАУЗ АО «АОКБ»

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

Проанализирована частота и структура заболеваемости НП в различных отделениях многопрофильного стационара. Наибольшая заболеваемость отмечена в отделении неотложной неврологии – 20 случаев (17% от общего числа больных), пульмонологическом отделении – 19 (16,1% от общего числа больных), с одинаковой частотой в таких отделениях как нейрохирургическое и термических поражений – 16 случаев (13,6%), в отделении гематологии и плановой неврологии – 10 (8,5%), гастроэнтерологии с эндокринологическими койками – 7 (6%). Реже случаи заболевания НП зарегистрированы в отде-

лениях: кардиологии РСЦ, сосудистой хирургии, нефрологии, общей хирургии, урологии, микрохирургии глаза, в областном перинатальном центре.

Высокая заболеваемость отмечена у пациентов в тяжелом состоянии, обусловленном основным заболеванием: с нарушением функции центральной и периферической нервной системы, нарушением сознания, двигательными нарушениями, требующие проведения интенсивной терапии, ИВЛ, длительно находившиеся на постельном режиме. Высокий риск присоединения НП у гематологических больных, обусловлен выраженной иммуносупрессией вследствие основного заболевания и проводимой им химиотерапии.

В отделении пульмонологии получали лечение 19 больных с диагнозом НП. Из них 12 случаев (10,1% от общего числа больных НП) были пациенты с поздней НП, и 7 (5,9%) с диагнозом ранней НП. Только 6 пациентов заболели в период лечения в данном отделении (ХОБЛ, бронхиальная астма), а 13 больных были переведены из других отделений стационара и ЛПУ города и области (эндокринологическое отделение – 1, микрохирургии глаза – 4, областного психоневрологического диспансера – 3, онкодиспансера – 1, кардиохирургического центра – 1, ЦРБ – 2, родильного дома – 1).

Поздние НП диагностированы чаще в отделении неотложной неврологии – 11 (9,3% от общего количества пациентов с НП), нейрохирургическом отделении – 10 (8,5%), отделении термических поражений – 9 (7,6%) и гематологии – 8 случаев (7% от общего числа больных).

Раннегоспитальные пневмонии регистрировались чаще в отделениях неотложной неврологии – 9 случаев (7,6% от общего количества пациентов с НП), плановой неврологии – 7 (6%), термических поражений – 7 (6%), нейрохирургии – 6 (5,1%), гастроэнтерологии с койками эндокринологии – 6 (5,1%).

Особенностями заболевания являются длительная госпитализация (средний койко/день составил $22,6 \pm 1,5$), тяжелое течение (44 больных; 37,2% от общего числа больных), двустороннее поражение легких (46 пациентов; 39% от общего числа больных), часто скрытый (29 больных; 24% от общего числа больных) и малосимптомный (35 пациентов; 29% от общего числа больных) варианты НП.

2. Особенности НП в ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница».

ГАУЗ АО «Благовещенская городская клиническая больница» (ГКБ) является многопрофильным стационаром (705 коек), включающим 7 терапевтических отделений в т.ч. первичное сосудистое отделение кардиологического и неврологического профиля, 7 хирургических отделений, ОРИТ.

Ретроспективно изучено 70 случаев заболевания «НП», зарегистрированных в 2015-2017 гг. Преобладали лица мужского пола – 53 (75,8%), женщин – 17 (24,2%). Установлено, что НП развивались преимущественно у пациентов терапевтических отделений – 54 случая из 70 (77,1%). Наибольшее количество больных с НП получали лечение в отделении пульмонологии – 21

(30%), среди них больные с НП развившейся в период лечения в данном лечебном учреждении (n=5), а также переведенные из других медицинских учреждений г. Благовещенска: наркологического отделения психоневрологического диспансера – 10, областного кожно-венерологического диспансера – 2, областного онкологического диспансера – 4. Чаще НП регистрировали также в отделениях плановой (7 чел – 10%) и экстренной (4 чел – 5,7%) неврологии, плановой (7 чел – 10%) и экстренной (5 чел – 7,1%) кардиологии, травматологии (7 – 10%), общей хирургии (4 – 5,7%), терапии с койками эндокринологии (6 чел – 8,7%), паллиативной помощи (4 чел – 5,7%).

Установлено, что в многопрофильном стационаре ГАУЗ АО «Благовещенская ГКБ» НП развивалась у больных пожилого возраста (средний возраст – 62 года) с полиморбидным фоном – 55 (78,5%). РНП – 17 (24,2%), ПНП – 53 (75,8%). НП чаще характеризовалось среднетяжелым течением – 48 (68,5%), сопровождалось развитием осложнений в виде деструктивного процесса в легких – 2 (2,8%) и экссудативного плеврита – 7 (10%). Возбудителями НП являлись чаще грамотрицательные микроорганизмы, преимущественно в виде микробных ассоциаций – 26 (37,1%). Выявлены *Klebsiella pneumonia*, *Streptococcus pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus aureus*. В ОРИТ получали лечение 7 больных (10%), 2-м больным требовалось проведение ИВЛ (2,8%). Летальность составила 7 случаев – (10%) от общего числа больных, из них лишь 1 случай – атрибутивной летальности.

3. Заболеваемость НП в некоторых стационарах Амурской области.

Проанализированы случаи заболевания НП в стационарах области, где функционирует региональный сосудистый центр за 2017 год (n=15). Площадь территории Амурской области составляет 361 908 км². Численность населения области на 2018г. – 798 424 человека. Плотность населения – 2,21 чел./км². Удельный вес городского населения: 67,37 % (2018). В г. Благовещенске численность населения в 2018 г. составила 225 091 человек.

Таблица 3

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

Срок НП	«Зейская больница» (184 койки) n = 3		«Константиновская больница» (33 койки) n = 1		«Белогорская больница» (281 койка) n = 11	
РНП	1	33,3%	1	100%	-	-
ПНП	2	66,7%	-	-	11	100%

По результатам проведенного исследования обращает внимание низкая заболеваемость НП в стационарах области (таблица 3). Это связано с тем, что в районных больницах находятся на лечении больные с неосложненным течением заболевания, с непродолжительным сроком пребывания в стационаре. Все больные в тяжелом состоянии, с сопутствующей патологией, полиморбидным фоном, как правило, транспортируются по линии Территориального

центра медицины катастроф в стационары г. Благовещенска (ГАУЗ АО «АОКБ», областную детскую, инфекционную больницы и т.д.), или, минуя районные больницы, направляются Областную поликлинику для госпитализации в специализированные отделения АОКБ. Случаи НП регистрировались у больных, которые по тяжести состояния, нестабильности витальных функций оказались нетранспортабельными и получали лечение «на месте», это больные с полиморбидным фоном. По сроку возникновения доминировали поздние НП, этиология которых носила полимикробный характер. Среди возбудителей лидировали *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*.

4. Особенности клинической картины и течения НП у пациентов ОРИТ в АОКБ.

Выполнен ретроспективный анализ 120 историй болезни пациентов с диагнозом НП, находившихся на лечении в ОРИТ общего профиля (n=98) и ОРИТ сосудистого центра (n=22).

В ОРИТ общего профиля находились преимущественно пациенты хирургических отделений: нейрохирургии, общей хирургии, сосудистой хирургии, ОТП получавшие различные варианты инвазивных вмешательств по поводу основной патологии: открытые, лапароскопические и эндоскопические операции на органах брюшной полости, малого таза, торакоскопические операции, трепанация черепа, рентгенэндоваскулярные операции и др. по поводу таких заболеваний как: внутричерепные гематомы, опухоли головного мозга, вентральные и паховые грыжи, язвенная болезнь желудка, реконструктивные операции на кишечнике, опухоли брюшной полости, атеросклероз сосудов нижних конечностей, варикозная болезнь вен нижних конечностей, аутодермапластика при термических ожогах и др. А также пациенты терапевтических отделений в тяжелом состоянии с коморбидной патологией. У данной категории больных доминировали ПНП – 97 (99%). Для НП в ОРИТ общего профиля был характерен скрытый вариант течения – 43 (44%), реже малосимптомный – 40 (41%), что является прогностически неблагоприятным признаком, в связи с утяжелением течения основного заболевания. Большинство пациентов имели сочетанную патологию. Наиболее часто диагностированы следующие фоновые заболевания: сердечно-сосудистой системы – 19, ХОБЛ – 11, сахарный диабет (СД) – 10 случаев. Наиболее частая локализация пневмонии была в нижней доле правого легкого – 32 (33%), реже – двусторонняя локализация – 24 (24,4%). Летальный исход был зарегистрирован у 14 пациентов (14%), из них атрибутивная составила лишь 1 случай (1%).

Среди пациентов, находившихся на лечении в ОРИТ сосудистого центра, преобладали больные отделения РСЦ неврологии с диагнозом ОНМК – 19 (86,3%): 15 случаев ОНМК ишемического характера и 4 случая ОНМК геморрагического характера. Трое пациентов из отделения кардиологии РСЦ. Все пациенты имели сочетанную патологию. В структуре фоновой патологии наиболее часто имели место заболевания сердечно-сосудистой системы (ИБС – 16, гипертоническая болезнь – 14 случаев) и ХОБЛ – 8 случаев. Для

НП в ОРИТ сосудистого центра был характерен скрытый вариант течения – 11 чел., реже малосимптомный – 9 чел и два случая типичного течения заболевания. Наиболее часто диагностировано было двустороннее поражение легких – 13 чел. С одинаковой частотой НП локализовалась в нижних долях правого и левого легкого – 4 чел., единичный случай верхнедолевой левосторонней пневмонии. Летальных исход зарегистрирован в 13 случаях (59%). Все случаи неатрибутивной летальности.

Ведущее место среди возбудителей НП занимали грамотрицательные возбудители – 81,6 %. Среди них *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*; чаще – микробные ассоциации. В ОРИТ РСЦ наряду с грамотрицательной микрофлорой была выявлена грамположительная – *Streptococcus pneumonia* и *Staphylococcus aureus*. Особенности внутрибольничных пневмоний в отделениях реанимации приведены в таблице 4.

5. Анализ факторов риска летального исхода.

Проанализированы истории болезни 78 больных, из них 39 пациентов перенесших НП и выписанных из стационара, и 39 умерших пациентов.

Обработка результатов исследования показала связь риска летального исхода со следующими факторами: скрытый вариант течения НП (ОШ=13,6), тяжесть состояния больного более 16 б. по шкале АРАСНЕ II (ОШ=8,9), нарушение сознания (ОШ=5,7), пожилой возраст (ОШ=36), длительное пребывание в горизонтальном положении (ОШ=8,1), предшествующая антибактериальная терапия (ОШ=2,1), зондовое питание (ОШ=2,0), двусторонняя локализация пневмонии (ОШ=3,2), выявление грамотрицательной микрофлоры в качестве причинного возбудителя, а именно *Klebsiella pneumonia* (ОШ=3,3), *Pseudomonas aeruginosa* (ОШ=4,34), отсутствие микрофлоры при микробиологическом исследовании (ОШ=1,8), наличие у пациента таких заболеваний как ИБС (ОШ=2,1), ОНМК (ОШ=4,7), ХОБЛ (ОШ=1,0).

6. Особенности микробиологического пейзажа в специализированных отделениях и в отделениях реанимации АОКБ.

Проведен ретроспективный анализ результатов бактериологического исследования 456 образцов (мокрота, смыв из бронхов), полученных у пациентов с диагнозом «НП». Выявлены наиболее частые этиологические агенты: *Klebsiella pneumonia* - 178, *Streptococcus pneumonia* - 78, *Pseudomonas aeruginosa* – 85. Чаще всего НП имела полимикробную этиологию – 267(58,5%). По результатам проведенного исследования установлено преобладание грамотрицательной микрофлоры – 273 (59,8%), как в специализированных – 61 (13%), так и реанимационных отделениях – 212 (46,4%), но обращает внимание, что наиболее часто грамотрицательные бактерии являлись причинным микробным агентом у пациентов с диагнозом ПНП – 220 (48,2%), с преобладанием микробных ассоциаций – 128 (28%) (Таблица 5). В 18 случаях (3,9%), выделен *Staphylococcus epidermidis* и в 39 (8,5%) *Candida*, но они расценены как сапрофитная флора и не рассматривались в качестве возбудителя НП в данной таблице.

Таблица 4

Проявления НП в отделениях реанимации

Признак	Общее число больных n=120			
	Реанимация общего профиля (n=98)		Реанимация сосудистого центра (n=22)	
	абс. число	% от гр.	абс. число	% от гр.
Мокрота:				
отсутствует	5	5,0	2	9
слизистая	3	3,0	2	9
слизисто-гнойная	49	50	10	45,4
гнойная	41	42,0	8	36,6
Дыхание: жесткое	13	13,2	5	23
ослабленное	42	42,8	3	14
везикулярное	-	-	-	-
жесткое/ослаб-ное	43	44	14	63
Хрипы:				
отсутствуют	4	4,3	1	4,5
сухие	8	8,1	1	4,5
влажные	39	39,7	8	37
сухие/влажные	47	47,9	12	54
Лихорадка:				
отсутствует	-	-	-	-
менее 38 ⁰	68	69,4	10	45,5
38 ⁰ и более	30	30,6	12	54,5
Лейкоциты в крови:				
менее 4×10 ⁹	10	10,3	3	13,6
4 – 10 × 10 ⁹	39	39,7	4	18,1
10×10 ⁹ и более	49	50	15	68,3
Частота дыхания:				
20 в мин.	-	-	-	-
-более 20 в мин.	11	11,3	13	59
-ИВЛ	87	88,7	9	41
Осложнения:				
плеврит	34	34,6	6	27,4
абсцедирование	10	10,4	-	-
бронхообструктивный синдром	29	29,5	8	36,3
Без осложнений	25	25,5	8	36,3
Возбудитель НП (всего):				
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	45	46	9	41
<i>Ps. aeruginosa</i>	32	33	1	4
<i>Str. pneumoniae</i>	-	-	3	14
<i>Staph.aureus</i>	5	5	5	23
<i>Acinetobacter</i>	9	9	2	9
М/флора не выявлена	7	7	2	9
Ранние НП	1	1,1	3	13,6
Поздние НП	97	98,9	19	86,4

Таблица 5

Особенности микробиологического пейзажа ГАУЗ АО «АОКБ»

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

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

7. Спектр чувствительности и резистентности наиболее часто встречаемых возбудителей НП в АОКБ.

Проведен проспективный анализ спектра чувствительности штаммов госпитальной флоры (*Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter*) к применяемым в отделениях в этот период антибиотикам. *Klebsiella pneumonia* являясь наиболее частым причинным микробным агентом, в 41,6% от общего числа образцов была устойчива к действию амикацина, к амоксициллина/клавуланату – в 72%, цiproфлоксацину – в 60% случаев. При этом, в отношении изучаемых госпитальных штаммов *Klebsiella pneumonia* сохранили активность такие препараты, как амикацин в 58,4%, меропенем – в 70%, цефоперазона/сульбактам – в 73,5% случаев. В отношении госпитальных штаммов *Pseudomonas aeruginosa* у пациентов ОРИТ сосудистого центра выявлена полирезистентность к применяемым в отделениях в этот период антибиотикам. Определена устойчивость к амоксициллина/клавуланату в 84%, цiproфлоксацину – в 84%, цефтазидиму 69% случаев. Сохранена чувствительность к амикацину в 72% и меропенему в 66%, цефоперазона/сульбактаму в 66%, дорипенему в 56% случаев. Нозокомиальные штаммы *Acinetobacter*, были устойчивы к амикацину (30%), цефоперазо-

на/сульбактаму – (40%), сохранив 100% чувствительность к меропенему, в 60% к цефоперазона/сульбактаму и в 70% к амикацину.

Антибиотикорезистентность выделенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам составила 91 случай (27,1%).

8. Фармакоэкономический анализ антибактериальной терапии НП.

Для сравнительной оценки клинической и экономической эффективности лечения были применены антибиотики с высокой активностью в отношении возбудителей НП. Получены значимые отличия выраженности симптомов заболевания до и после проведенного лечения. На фоне лечения во всех исследуемых группах больных отмечен положительный эффект от лечения (ИККЭ от 70,8 до 97,6), улучшение лабораторных показателей, разрешение инфильтративного процесса, но выявлены отличия в степени выраженности динамики (табл. 6). Наиболее эффективным был комбинированный режим антибактериальной терапии (деэскалационный) и монотерапия антибиотиком широкого спектра действия (карбапенемы), ИККЭ которого составил 86,1; $p < 0,05$. Максимальная клиническая эффективность отмечена у больных 2Б группы, а минимальная – в 1Б группе. Сравнимые группы имели достоверные различия по длительности терапии. Наименьшая длительность лечения отмечена в группе пациентов пролеченных препаратом меропенем, наибольшая длительность лечения – в группе больных получавших монотерапию амоксициллина/клавуланатом ($p < 0,05$).

При расчете затрат на лечение в каждой из групп сравнения с учетом стоимости диагностических мероприятий были выявлены значимые различия по курсовой стоимости антибактериальной терапии. Наиболее затратным способом терапии оказалось применение меропенема. Длительность лечения в 1А группе – $12,5 \pm 0,8$ дней. В 1Б – $18,1 \pm 1,1$ дней. В 2А группе – $13,7 \pm 1,1$ дней. В 2Б – $7,41 \pm 0,4$ дня. Т. о, при лечении меропенемом наименьший срок лечения НП при наибольшем ИККЭ составляет 86%. На 2-м месте – группа 1А (комбинация левофлоксацина и цефтазидима) по длительности лечения и ИККЭ, затем – группа 2А и 1Б (табл. 7).

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

Предложена модификация алгоритма лечения пациентов с НП с учетом клинической и фармакоэкономической эффективности. Критериями для разделения больных на потоки должны служить срок развития НП, пребывание больного в ОРИТ по причине тяжести основного заболевания, ИВЛ, наличие факторов неблагоприятного течения НП, тяжесть состояния больного и тяжесть течения НП, наличие сопутствующей патологии. Показаниями для назначения комбинированной антибактериальной терапии являются ПНП,

нахождение больного в ОРИТ, проведение ИВЛ, наличие факторов риска, тяжесть состояния больного и тяжесть течения пневмонии.

Таблица 6

Динамика проявлений пневмонии на фоне лечения

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

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

Таблица 7

Соотношение клинической эффективности и стоимости лечения НП

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

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

Больные с РНП, у которых предполагаемым этиологическим фактором будет являться грамположительная микрофлора, будут получать комбинацию левифлоксацина и цефтазидима. А для лечения пациентов с ПНП, для которой характерна грамотрицательная флора, часто имеющая полимикробный характер и высокий процент устойчивости к антибиотикам, будет применяться комбинация амикацина и цефоперазона\сульбактама или монотерапия меропенемом. В процессе лечения будет проводиться клиническая оценка эффективности проводимой терапии. Отсутствие эффекта – сохранение

температурной реакции и нарастание пневмонической инфильтрации - позволяет исключить этиологию, которую предполагал врач при выборе препарата, и назначить альтернативную схему. Замену, или, по крайней мере, добавление нового антибактериального препарата следует проводить через 36 – 48 часов, а при крайне тяжелом течении через 24 часа.

Таблица 8

Фармакоэкономическая эффективность антибактериальной терапии НП

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

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

ВЫВОДЫ

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

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

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

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

5. Риск летального исхода при НП обусловлен следующими факторами: пожилой возраст пациента, скрытый вариант течения пневмонии, тяжесть состояния более 16 б. по шкале APACHE II, длительное нахождение в горизонтальном положении, нарушение сознания, двустороннее поражение легких, обнаружение грамотрицательной микрофлоры (*Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*), предшествующая антибактериальная терапия, зондовое питание. Чаще у умерших больных регистрировались в качестве основной или фоновой патологии такие заболевания, как: ИБС, ОНМК, ХОБЛ.

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

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

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

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

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

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Коржова, Н.В. Современные методы диагностики и лечения нозокомиальной пневмонии [Текст] / Н.В. Коржова, Ю.С. Ландышев// межрегиональный сборник научных трудов. Одышка и ассоциированные синдромы. – Рязань, 2012. Выпуск 4. С. 134-136.
2. Коржова, Н.В. Характеристика клинических наблюдений летальных исходов у больных с нозокомиальной пневмонией в многопрофильном стационаре [Текст] / Н.В. Коржова // материалы XIV-й региональной научно-практической конференции с международным и международным участием Молодежь XXI века: Шаг в будущее. – Благовещенск, 2013. Том 5. С. 99-100.
3. Коржова, Н.В. Характеристика клинических наблюдений летальных исходов у больных с нозокомиальной пневмонией в многопрофильном стационаре [Текст] / Н.В. Коржова // Материалы VСъезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока. – Благовещенск, 2013. С. 99-100.
4. Коржова, Н.В. Микробиологическая диагностика госпитальной пневмонии в многопрофильном стационаре [Текст] / Н.В. Коржова // материалы XIII-й региональной научно-практической конференции с межрегиональным и международным участием, посвященной Году истории в Российской Федерации (17-18 мая 2012г.). – Благовещенск, 2013. Том 4. С. 43-45.
5. Коржова, Н.В. Особенности эпидемиологии и клиники нозокомиальной пневмонии в многопрофильном стационаре [Текст] / Н.В. Коржова, Ю.С. Ландышев, Н.Д. Гоборов// Бюллетень физиологии и патологии дыхания – Благовещенск, 2015. – Выпуск 58. – С. 41-46.
6. Коржова, Н.В. Фармакоэкономический анализ эффективности антибактериальной терапии нозокомиальной пневмонии [Текст] / Н.В. Коржова // Бюллетень физиологии патологии дыхания – Благовещенск, 2016. – Выпуск 62. С. 28-34.
7. Коржова, Н.В. Нозокомиальная пневмония в отделении реанимации: особенности течения, этиологической структуры, лечения [Текст] / Н.В. Коржова, Ю.С. Ландышев//Бюллетень физиологии и патологии дыхания – Благовещенск, 2016. Выпуск 59. С. 28-35.
8. Коржова, Н.В. Характеристика случаев нозокомиальной пневмонии с летальным исходом [Текст] / Н.В. Коржова //Сборник материалов XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» – 2016.
9. Коржова, Н.В. Особенности нозокомиальных пневмоний в реанимационном отделении [Текст] / Н.В. Коржова // Амурский медицинский журнал. – 2017. – № 1(17). – С. 23-28.
10. Коржова, Н.В. Нозокомиальная пневмония: Особенности диагностики и лечения [Текст]/ Н.В. Коржова // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости –2017. №1(79). С. 31-35.
11. Коржова, Н.В. Особенности нозокомиальной пневмонии в многопрофильном стационаре [Текст]/Н.В. Коржова // Материалы VII Съезда врачей-пульмонологов Сибири и Дальнего Востока. – Благовещенск, 2017. С. 86-90.

12. Коржова, Н.В. Особенности этиологической структуры нозокомиальной пневмонии и спектр чувствительности наиболее распространенных возбудителей у пациентов многопрофильного стационара [Текст]/ Н.В. Коржова, М.Н. Белованская, В.В. Войцеховский //Амурский медицинский журнал. – 2018. № 4(24). – С. 41-45.

13. Коржова Н.В. Особенности клинической картины и течения нозокомиальной пневмонии у пациентов реанимационных отделений[Текст] Н.В. Коржова, В.В. Войцеховский // Амурский медицинский журнал. – 2019. №1(25). – 16 – 21.

Список сокращений

ГАУЗ АО «АОКБ» – Амурская областная клиническая больница

ГБУЗ АО «ГКБ» – Городская клиническая больница

ДН – дыхательная недостаточность

ЖЗНЛС – жизненно-необходимые лекарственные средства

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИККЭ – интегральный коэффициент клинической эффективности

ЛПУ – лечебно – профилактическое учреждение

НП – нозокомиальная пневмония

НПивл – вентилятор-ассоциированная пневмония

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ОТП – отделение термических поражений

ОШ – отношение шансов

ПИКС – постинфарктный кардиосклероз

ПНП – поздняя нозокомиальная пневмония

ПСО – первичное сосудистое отделение

РНП – ранняя нозокомиальная пневмония

РСЦ – Региональный сосудистый центр

СД – сахарный диабет

СЕА – анализ стоимость – эффективность

СМА – анализ минимизации затрат

ФБС – фибробронхоскопия

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких

ЦРБ – центральная районная больница

ЧМТ – черепно – мозговая травма