

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ГОСПИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ ВЫЗВАННЫХ P. AERUGINOSA

Профессор В.А. Руднов

Уральская государственная медицинская академия, Екатеринбург

Актуальность проблемы

Как следует из многоцентровых национальных и международных исследований, уже более 10 лет *P. aeruginosa* выступает в качестве одного из наиболее частых возбудителей госпитальных инфекций (ГИ), особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1–3]. Частота развития синегнойной инфекции во многом определяется нозологической структурой пациентов, тяжестью их исходного состояния, распространенностью инвазивных процедур, в частности, числом больных, нуждающихся в длительной респираторной поддержке, катетеризации мочевого пузыря или проведении длительной инфузионной терапии.

Необходимость обсуждения проблемы антибактериальной терапии инфекций, вызываемых данным микроорганизмом, наряду с их высокой распространенностью, связана также с ростом его резистентности практически ко всем из используемых в широкой практике антибиотикам, трудностями эрадикации из тканей и высокой летальностью.

Общая микробиологическая характеристика псевдомонад

Микроорганизмы рода *Pseudomonas* относятся к группе неферментирующих грамотрицательных бацилл. Они являются свободно живущими бактериями, чрезвычайно распространенными в окружающей среде, использующими в качестве источника энергии почти все природные органические соединения.

Благодаря способности существовать во влажной среде псевдомонады контаминируют самые разнообразные растворы, в том числе и некоторые из дезинфектантов (фурациллин, риванол), а также медицинский инструментарий и оборудование, особенно в местах скопления жидкости. Obligатная аэробность этих микроорганизмов, имеющих мощную систему антиоксидантной защиты, делает их устойчивыми и к действию синглетного кислорода. Псевдомонады выделяют из раковин, кранов, посуды, респираторов, увлажнителей, влагосборников, кондиционеров. Следствием широкого распространения псевдомонад в среде лечебных учреждений является колонизация ими слизистых и кожных покровов больных. Синегнойная палочка принадлежит к бактериям, которые в естественных условиях патогенны и для человека, и для животных.

Особенности взаимодействия *P. aeruginosa* с макроорганизмом - объективные трудности для эрадикации антибиотиками

В отличие от подавляющего большинства представителей своего рода синегнойная палочка обладает многочисленными факторами вирулентности. Патогенность синегнойной палочки детерминирована способностью к инвазии и персистенции в тканях, а также к цитотоксическому эффекту и стимуляции генерализованной воспалительной реакции. Факторами, непосредственно влияющими на формирование локального и системного воспаления, являются липополисахарид, экзотоксин S, флагеллин,

нитратредуктаза, пиоцианин, фосфолипаза С. Большинство из них инициируют секрецию ключевого провоспалительного медиатора - фактора некроза опухоли (TNF), а фосфолипаза наряду с этим способствует либерации IL-1; IL-6; γ -интерферона из моноцитов, полиморфноядерных нейтрофилов и Т-лимфоцитов [4-5]. У *P. aeruginosa*, как и у других грамотрицательных бактерий, описана система экскреции III типа (своеобразный «молекулярный шприц»), обеспечивающая выведение экзоэнзимов из внутренней среды бактериальной клетки и их транслокацию внутрь эукариотической клетки, непосредственно к мишеням. К веществам, выделяемым данной системой, у синегнойной палочки относятся экзотоксины (ExoS; ExoT; ExoY; ExoU) [5].

Непосредственные внутриклеточные эффекты под действием экзотоксинов заключаются в ингибции синтеза ДНК, стимуляции апоптоза, изменении клеточной формы, потере способности к локальной адгезии. Доказано, что секреция указанных экзотоксинов сопровождается снижением системного артериального давления и развитием септического шока. Популяции *P. aeruginosa* - гетерогенны с позиций способности к синтезу и секреции факторов токсичности: различные штаммы этого микроорганизма обладают различной токсичностью [6-7]. По-видимому, на экспрессию факторов вирулентности оказывают влияние условия внешней среды и процесс индивидуального взаимодействия макроорганизма и бактерий, а также плотность популяции последних.

Одним из механизмов диктующих экспрессию факторов вирулентности служит присущий синегнойной палочке феномен кооперативной чувствительности («Quorum sensing»). Его суть заключается в модификации физиологических функций бактерий при изменении их численности, в результате продукции внеклеточных сигнальных молекул (аутоиндукторов), их детекции и формирования ответной реакции нового качества. Под контролем данной системы находится синтез всех экзотоксинов, а также образование биопленки. Блокада механизмов реализации феномена кооперативной чувствительности у *P. aeruginosa* приводит к выраженному снижению вирулентности.

P. aeruginosa обладает способностью к неспецифической адгезии на имплантируемых устройствах (катетеры, эндотрахеальные трубки и др.). Наряду с этим присутствует и механизм специфической адгезии: молекулы, входящие в состав плазменных белков, являются адгезинами для микроорганизмов. Адгезия возрастает при нарушениях мукоцилиарного транспорта, развивающегося у подавляющего большинства пациентов ОРПТ, в послеоперационном или посттравматическом периодах, при острой сердечной и дыхательной недостаточности, любой дегидратации и во всех случаях проведения ИВЛ. В дальнейшем микроколонии бактерий объединяются в сплошную биопленку, которая представляет из себя несколько слоев микробных клеток, покрытых общим гликокаликсом (полимер полисахаридной природы). Подавляющее большинство клеток находится в состоянии покоя и характеризуется крайне низкой чувствительностью к воздействию антибиотиков. Периодически возникающие очаги спонтанного размножения служат источником выделения в окружающую среду свободных микробных клеток. Прежде всего данный процесс лежит в основе катетер-ассоциированных инфекций. Распространение по внеклеточным пространствам обеспечивают секретлируемые белки, обладающие ферментативной активностью: протеазы, эластаза, липаза. При любой локализации первичного очага инфекции возможно развитие бактериемии, существенно ухудшающей прогноз болезни.

Механизмы приобретенной устойчивости *P. aeruginosa* к антибиотикам

К антибиотикам, обладающим антипсевдомонадной активностью, относятся β -лактамы, аминогликозиды и фторхинолоны (табл. 1).

Таблица 1. Препараты с потенциальной антисинегнойной активностью и основные механизмы устойчивости *P. aeruginosa*

Группа антибиотиков	Препараты	Основные механизмы устойчивости
Карбоксипенициллины	Карбенициллин, тикарциллин	Хромосомные β -лактамазы–AmpC
Уреидопенициллины	Азлоциллин, пиперациллин	Хромосомные β -лактамазы–AmpC
Ингибиторзащищенные пенициллины	Тикарциллин/клавуланат, Пиперациллин/тазобактам	Хромосомные β -лактамазы–AmpC
Цефалоспорины	Цефтазидим, цефоперазон, АмрС, эффлюкс	
Цефалоспорины	Цефепим АмрС (частично) эффлюкс	
Монобактамы	Азтреонам	
Карбапенемы	Имипенем/циластатин, Утрата поринового канала OprD	
Карбапенемы	Меропенем Эффлюкс	
Аминогликозиды	Амикацин, тобрамицин, нетилмицин, гентамицин	Снижение проницаемости, ферментативная инактивация
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин, левофлоксацин Эффлюкс,	модификация мишени действия
Полимиксины	Полимиксин В	

Мишенью действия β -лактамов являются пенициллинсвязывающие белки (ПСБ), локализованные в цитоплазматической мембране. Различия в уровне антипсевдомонадной активности отдельных β -лактамов в значительной степени объясняются их способностью диффундировать через внешнюю мембрану бактериальной клетки. Наибольшую природную активность проявляют карбапенемные антибиотики (меропенем *in vitro* активнее имипенема), поскольку они обладают сравнительно небольшой молекулярной массой, кроме этого, их транспорт через внешнюю мембрану облегчает наличие в молекуле двух противоположных электрических зарядов. Далее в порядке убывания антипсевдомонадной активности следуют: цефалоспорины IV поколения (цефепим), азтреонам, цефалоспорины III поколения (цефтазидим, цефоперазон), уреидопенициллины (прежде всего пиперациллин), тикарциллин и карбенициллин. Приобретенная резистентность к β -лактамам антибиотикам является весьма распространенным явлением среди *P. aeruginosa*. Основным механизмом резистентности является дерепрессия продукции хромосомных β -лактамаз класса C. Мутации, ведущие к дерепрессии синтеза хромосомных β -лактамаз, возникают спонтанно, независимо от воздействия антибиотиков. На фоне лечения карбапенемными антибиотиками штаммов–продуцентов селекции не происходит, так как, обладая устойчивостью к гидролизу хромосомными β -лактамазами, эти препараты подавляют и дерепрессированные мутанты. В меньшей степени подобным свойством обладают цефалоспорины IV поколения.

Главным механизмом устойчивости *P. aeruginosa* к карбапенемным антибиотикам является утрата в результате мутации одного из пориновых белков (или снижение его экспрессии). Этот механизм в большей степени характерен для резистентности к

имипенему, чем меропенему, так как его транспорт может осуществляться и через другие пориновые белки (кроме OprD) [8]. Именно этим объясняются наблюдаемые случаи избирательной устойчивости к имипенему при сохранении чувствительности к меропенему, а иногда и к другим β -лактамам.

Анализ клинических штаммов показывает, что высокий уровень устойчивости к меропенему связан с наличием двух механизмов устойчивости (утратой белка OprD и активацией системы эффлюкса), для проявления высокого уровня устойчивости к имипенему достаточно одного механизма (утраты белка OprD) [9]. Формирование двух механизмов устойчивости (в результате двух одновременных мутаций) намного менее вероятно, чем формирование только одного (в результате одной мутации).

Доказано, что штаммы *P. aeruginosa* могут обладать одновременно несколькими механизмами резистентности к β -лактамам антибиотикам. Например: депрессия хромосомных β -лактамаз может сочетаться с продукцией плазмидных и со снижением проницаемости внешней мембраны.

Фторхинолоны способны проникать через внешнюю мембрану грамотрицательных микроорганизмов (псевдомонад в том числе), минуя пориновые каналы. Липофильные антибиотики достаточно хорошо проникают через цитоплазматическую мембрану в цитоплазму, где локализуются мишени их действия - ферменты топоизомеразы. Из группы гидрофобных антибиотиков наибольшее клиническое значение имеют фторхинолоны, среди них - цiproфлоксацин, обладающий максимальной антипсевдомонадной активностью. Фторхинолоны выводятся из цитоплазмы *P. aeruginosa* посредством систем активного выброса. Кроме того, важным механизмом устойчивости к ним является и модификация мишеней действия этих препаратов.

На уровне природной активности аминогликозидных антибиотиков особенности строения внешней мембраны и системы выброса *P. aeruginosa* сказываются лишь в незначительной степени. Величины минимально подавляющих концентраций (МПК) аминогликозидов в отношении *P. aeruginosa* близки к таковым для других грамотрицательных бактерий. Наибольшую природную активность в отношении *P. aeruginosa* проявляют тобрамицин, гентамицин, нетилмицин, сизомицин и амикацин. Устойчивость *P. aeruginosa* к аминогликозидным антибиотикам формируется посредством трех механизмов: модификация участка связывания рибосом с антибиотиками, снижение транспорта внутрь бактериальной клетки (нарушение проницаемости внутренней или внешней мембраны), ферментативная инактивация антибиотиков. Достаточно часто штаммы *P. aeruginosa* могут продуцировать одновременно несколько ферментов [14].

Из других антибиотиков потенциальное клиническое значение может иметь полимиксин В. Механизм его действия связан с нарушением целостности внешней мембраны микроорганизма (действие по типу поверхностно активных веществ). Устойчивость к этому антибиотику встречается крайне редко. Проблема заключается в том, что в России отсутствуют лекарственные формы препарата, предназначенные для внутривенного введения.

Современная картина устойчивости клинических штаммов *P. aeruginosa* к антибиотикам

В первом многоцентровом проспективном исследовании (NPRS), выполненном в 10 ОРИТ 9 городов России в 1995-1996 гг., *P. aeruginosa* являлась наиболее частым возбудителем ГИ - 28,8%. Уровень ее устойчивости к имипенему составлял 7,3%; амикацину - 6,9%; ципрофлоксацину - 15,2%; цефтазидиму - 10,7% [3]. Уже через 6 лет ситуация по некоторым АБП заметно изменилась: число нечувствительных штаммов к имипенему достигло в среднем 22,9%; к ципрофлоксацину - 32,8% при сохранении прежней активности к амикацину и цефтазидиму. Наибольшей активностью обладал меропенем - 3% устойчивых штаммов [12]. Однако уже тогда было отмечено, что ситуация в отношении устойчивости к цефтазидиму и меропенему по отдельным стационарам отличалась от общероссийского уровня. Сопоставление отечественных данных с результатами, полученными в других регионах, свидетельствует о значительной вариабельности распространения устойчивых штаммов. Например, частота резистентных штаммов к меропенему составляла в Канаде 5,1–8,4%; в странах Европы – 10,2–26,2%; Латинской Америке – 23,4–26,2% [11].

Проводимый нами в течение 8 лет (1996–2004) мониторинг чувствительности возбудителей ГИ к антимикробным препаратам в наиболее крупных ОРИТ Екатеринбурга, демонстрирует крайне неблагоприятную тенденцию. На настоящий момент доля резистентных штаммов синегнойной палочки к цефтазидиму возросла до 42,8%; имипенему – до 36%; ципрофлоксацину – до 82,1%; амикацину – до 56,2%. Наиболее тревожная ситуация наблюдается в ОРИТ хирургического профиля с большим потоком тяжелых неотложных пациентов, требующих повторных оперативных вмешательств и длительной искусственной респираторной поддержки, нескольких курсов антибиотикотерапии [11]. Одной из главных причин подобной динамики служит широкое использование в этот период аминопенициллинов, цефалоспоринов I–II поколения, способствующих индукции хромосомных β -лактамаз разрушающих все антибиотики этого класса за исключением карбапенемов и частично цефепима. Рутинное использование практически во всех клинических ситуациях амикацина, пришедшего на смену гентамицину, не только способствовало развитию к нему устойчивости, но и, по-видимому, косвенным образом сказалось на чувствительности синегнойной палочки к имипенему [13].

Выбор схемы антибактериальной терапии синегнойной инфекции

Распространенность и устойчивость во внешней среде, особенности биологии микроорганизма, способность к инвазии и стимуляции системной воспалительной реакции (СВР), а также возможность быстрой реализации нескольких механизмов устойчивости к антибиотикам – основные причины трудностей терапии синегнойной инфекции. Данные многоцентровых исследований в России и других странах убедительно доказывают, что спектр чувствительности *P. aeruginosa* к АБП в отдельных ОРИТ может иметь существенные различия. Фенотипическое разнообразие синегнойной палочки в госпитальных отделениях прежде всего связано с нозологической структурой больных, частотой использования инвазивных технологий и практикой назначения АБП.

Очевидно, что разработка универсальных рекомендаций невозможна без проведения локального мониторинга характера и уровня антибиотикорезистентности.

В условиях значительной распространенности *P. aeruginosa* как колонизирующего микроорганизма в ОРИТ (через неделю ИВЛ колонизация НДП регистрировалась у 46%

больных), первым шагом должна являться оценка клинической значимости ее выделения из биологического материала пациента.

Для правильной интерпретации результата бактериологического исследования следует принять во внимание несколько обстоятельств: из какого клинического материала получен рост (мокрота, кровь, моча, раневое отделяемое), количественную оценку (число КОЕ/мл), наличие или отсутствие локальных признаков инфекционного процесса, симптомов генерализованной воспалительной реакции и динамику общего состояния пациента в целом.

Если при изоляции синегнойной палочки из крови ситуация однозначно трактуется как инфекционный процесс, то в остальных случаях необходима комплексная оценка перечисленных признаков с принятием индивидуального решения.

Клинически значимыми концентрациями *P.aeruginosa* являются [14]:

мокрота (трахеобронхиальный аспират) - не менее 10⁵–10⁶ кое/мл,
моча - не менее 10⁵ кое/мл,
рана - не менее 10⁴ кое/мл.

В основе алгоритма выбора схемы антибактериальной терапии должен лежать следующих моментов:

тяжесть состояния (шок, ПОН);
локализация инфекционного очага;
предшествующая антибиотикотерапия (в т.ч. антипсевдомонадными антибиотиками);
возможность устранения основного заболевания;
локальные особенности чувствительности к антибиотикам;
фармакодинамические характеристики препаратов (соотношение площади под кривой концентрации в плазме крови выше минимально подавляющей концентрации и самой МПК).

Рассмотрение больных с указанных позиций позволяет выделить несколько наиболее типичных клинических ситуаций и на этой основе определить рациональные схемы АБТ синегнойной инфекции (табл. 2).

Таблица 2. Выбор схемы антибактериальной терапии синегнойной инфекции у пациентов ОРИТ (до получения результатов о чувствительности)	Клиническая ситуация, локализация очага	Факторы риска смерти (шок, ПОН, необходимость ИВЛ)	Наличие базы данных о локальной резистентности	Схема АБТ
Инфекция НДП вовремя ИВЛ, раневая инфекция или инфекция МВП	Нет.Нет	Нет.Нет	Нет.Нет	Цефепим или цефтазидим или цефоперазон
Бактериемия	Нет. Нет	Нет. Нет	Нет. Нет	Меропенем
Пневмония, раневая инфекция или инфекция МВП	Да. Нет	Да. Нет	Да. Нет	Меропенем
Пневмония, раневая инфекция или инфекция МВП	Да	Да	Да. В зависимости от данных по локальной чувствительности	цефтазидим, цефепим, имипенем, меропенем

Обоснование алгоритма

Известно, что в случае осложнения локального инфекционного процесса септическим шоком или синдромом ПОН прогнозируемая выживаемость не превышает 60% и прогноз прогрессивно ухудшается по мере нарастания тяжести органных расстройств и числа поврежденных систем. В случае же развития синегнойной бактериемии риск развития неблагоприятного исхода увеличивается на 31,2-69% [15]. Вполне очевидно: в обозначенных условиях практически не остается резерва времени на исправление ошибок эмпирической АБТ и предпочтение должно быть отдано препаратам, к которым штаммы *P. aeruginosa* обладают наименьшим уровнем резистентности. При отсутствии достоверных локальных данных необходимо ориентироваться на результаты отечественных многоцентровых исследований. Есть основания предполагать, что в России в целом, несмотря на рост устойчивости синегнойной палочки ко всем АБП, меропенем остается наиболее активным препаратом [12]. Хотя по результатам проводимого нами мониторинга различие в активности между карбапенемами в отношении данного микроорганизма сократилось [11]. Повсеместно наблюдаемое нарастание частоты устойчивости *P. aeruginosa* к карбапенемам требует взвешенного и разумного подхода к их назначению. Препараты целесообразно резервировать для эмпирической терапии тяжелых и крайне тяжелых инфекций, вызванных синегнойной палочкой [14].

При получении достоверных лабораторных данных о чувствительности возбудителя к цефтазидиму, цефепиму или цiproфлоксацину и наличии отчетливых позитивных изменений в состоянии пациента может быть избран режим де-эскалации.

Главными доводами в его пользу де-эскалационного режима служат отсутствие доказательств преимущества полного курса назначения карбапенемов перед другими схемами терапии с точки зрения выживаемости при синегнойной инфекции. Не меньшее значение имеет снижение селективного давления и экономия материальных средств.

Наличие банка надежных данных, свидетельствующих о низком уровне резистентности (менее 10–15%) *P. aeruginosa* к карбапенемам или цефалоспорином с антисинегнойной активностью, вполне позволяет начинать стартовую эмпирическую терапию и с этих антибиотиков.

Клиническое значение антипсевдомонадной активности цiproфлоксацина в последние годы подвергается ревизии, накапливаются клинические и экспериментальные данные о недостаточной способности этого препарата обеспечивать эрадикацию возбудителя при тяжелых инфекциях. Скорее всего, при синегнойных инфекциях цiproфлоксацин целесообразно применять лишь при локализации инфекционного очага в мочевыводящих путях [14].

В ситуации, когда инфекционный процесс не характеризуется как тяжелый сепсис вне зависимости от локализации очага и отсутствует бактериемия, внимание может быть обращено на более дешевые препараты – цефтазидим, цефоперазон, цефоперазон/сульбактам или цефепим.

Следует подчеркнуть, что данные, полученные в России, не позволяют рекомендовать для эмпирической антибиотикотерапии в том числе и среднетяжелых инфекций антисинегнойные пенициллины и цiproфлоксацин – их назначение должно осуществляться только на основании результатов оценки чувствительности возбудителя.

Режим дозирования антибактериальных препаратов с антисинегнойной активностью

С современной точки зрения выбор препарата и режима его дозирования должен строиться на расчете соотношения площади под кривой концентрации в плазме крови и минимально подавляющих концентраций (МПК) в отношении возбудителей ГИ - AUC (area under inhibitory curve). Фармакодинамика антимикробных препаратов описывает взаимосвязь между концентрацией антибиотиков в биологических средах организма и бактерицидной активностью. Такой подход позволяет определить не только индивидуальный режим дозирования, но и предсказать клинический ответ на конкретный препарат, снизить риск селекции резистентных штаммов бактерий в конкретном отделении.

Хороший и удовлетворительный клинический ответ наблюдается, когда значение AUC, получаемое с помощью одного антибиотика или их комбинации, превышает величину 125. Причем если значение AUC было на уровне 125, элиминация бактерий как при использовании фторхинолонов, так и β -лактамов осуществлялась за 7 дней. Увеличение AUC до 250 сокращало время микробной эрадикации до 1-2-х суток на фоне применения фторхинолонов, но не β -лактамных антибиотиков [19].

Расчет значений AUC для потенциально активных антимикробных средств в отношении *Pseudomonas aeruginosa* подводит к обоснованию назначения препаратов в максимальных дозах с увеличением кратности их введения в некоторых случаях: ципрофлоксацин - 400 мг \times 3 в сутки; имипенем - 4,0/сутки; меропенем - 3,0/сутки; цефепим - 6,0/сутки; цефтазидим - 6,0/сутки.

Способ введения препаратов

Инфузионный способ введения цефтазидима, цефепима и меропенема более надежно обеспечивает необходимые для эрадикации микроорганизмов концентрации антибиотиков в крови (превышающие МПК в течение необходимого времени), чем их болюсное назначение [18-19].

Постоянная (24-х часовая) инфузия β -лактамов в условиях ОРИТ также возможна, но представляется не вполне целесообразной, - из-за невысокой стабильности этих препаратов может требоваться постоянное охлаждение раствора. В большинстве исследований длительность инфузии составляла 3 часа.

На рисунке 1 приведена вероятность достижения бактерицидного эффекта в отношении синегнойной палочки в зависимости от различных режимов введения меропенема.

Рис. 1. Вероятность достижения бактерицидного эффекта в отношении *P. aeruginosa* [20]

Таким образом, используя различные комбинации дозы β -лактамного антибиотика с длительностью инфузии, можно добиться улучшения результатов лечения при прежнем уровне затрат, а в ряде случаев возможно и удешевление антибактериальной терапии, так трехчасовая инфузия 1 г меропенема может быть более эффективна, чем введение 2 г в течение 0,5 часа [20].

Роль аминогликозидов

Отсутствие доказательств повышения выживаемости и торможения формирования устойчивости на фоне комбинированной терапии β -лактамами и аминогликозидами у пациентов без нейтропении [21], в условиях значительного повышения резистентности к амикацину, требуют отказаться от облигатного использования антибиотиков данного класса. Показаниями к их назначению как компонента схемы комбинированной терапии могут быть ограничены ситуациями выделения возбудителя, не демонстрирующего чувствительность к какому-либо антибиотику, а проявляющего умеренный уровень устойчивости к нескольким препаратам.

Длительность антибиотикотерапии

В отношении длительности проведения АБТ синегнойной инфекции не существует однозначных рекомендаций и конкретных сроков. Трудность принятия решения о прекращении АБТ обусловлена особенностями взаимодействия пациента и микроорганизма, которые имеют свою специфику в каждом конкретном случае.

Опираясь на существующее понимание инфекционного процесса, вызываемого *P. aeruginosa*, можно выделить следующие общие критерии, позволяющие принять решение о прекращении АБТ:

Полноценная хирургическая санация (при необходимости) очагов инфекции.

Очевидная позитивная динамика воспалительных изменений в ране.

Регресс генерализованной воспалительной реакции и проявлений органной дисфункции, инфильтративных изменений в легких на рентгенограмме.

Исчезновение бактериемии и/или снижение плотности бактериального обсеменения в мокроте, полученной путем трахеобронхиальной аспирации, раневом отделяемом и моче, как правило, менее 100 000 кое/мл.

Отлучение от респиратора и деканюляция трахеи. Необходимо ориентироваться на сочетание перечисленных критериев.

В частности, сохранение субфебрилитета, умеренного лейкоцитоза (менее 11 000) и палочкоядерного сдвига (10 палочкоядерных форм), остаточной инфильтрации на рентгенограмме при общей позитивной динамике по комплексу критериев в целом не должно являться основанием для продолжения АБТ. В особенности для пациентов с кожной формой сепсиса или ВАП, когда выполнена деканюляция трахеи и налажена экспекторация мокроты. В обоих случаях существует возможность для активного местного воздействия на угасающий инфекционный процесс.

Следует помнить, что процесс полной эрадикации бактерий из очага, исключительно с помощью антибиотиков, трудно достижим, особенно со слизистых, сообщающихся с внешней средой, и тем более при наличии инородных тел. Пациент, перенесший критическое состояние, с присоединением госпитальной инфекции, вызванной синегнойной палочкой и выведенный на уровень «самообеспечения» по основным жизненноважным функциям и изложенным критериям, в большей степени нуждается в общей реабилитации вне ОРИТ, профилактике новых инфекционных осложнений, основанной на соответствующем квалифицированном уходе, определенной симптоматической терапии и контроле суперинфицирования.